



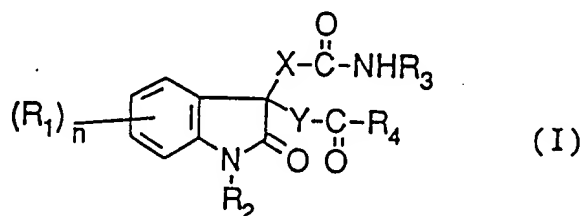
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 209/34, 401/06, 403/06 // A61K 31/40, 31/44, 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/19322 (43) 国際公開日 1994年9月1日(01.09.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00235 (22) 国際出願日 1994年2月17日(17. 02. 94) (30) 優先権データ 特願平5/67297 1993年2月17日(17. 02. 93) JP 特願平5/167262 1993年5月31日(31. 05. 93) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 江崎 徹(ESAKI, Toru)[JP/JP] 江村 岳(EMURA, Takashi)[JP/JP] 星野英一(HOSHINO, Eiichi)[JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyoze et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: INDOLIN-2-ONE DERIVATIVE (54) 発明の名称 インドリン-2-オン誘導体 <div style="text-align: center;"> </div> <p style="text-align: right;">(I)</p> (57) Abstract <p>A compound represented by general formula (I) and an intermediate for the synthesis thereof (wherein R₁ represents halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, nitro, trifluoromethyl, lower alkylthio, acyl, carboxy, mercapto or amino; R₂ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, alkoxy, acyl, aryl or heterocycle; R₃ represents lower alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocycle; R₄ represents hydrogen, lower alkyl, aryl, heterocycle, -OR₅, -SR₅ or -NR₆R₇ (R₅ through R₇ each representing lower alkyl, etc.); X and Y represent each -CH₂-, -NH- or -O-; and n represents 0 to 4). This compound exhibits a selective antagonism against gastrin receptors without exhibiting side effects caused by the CCK-A receptor antagonism, and hence is efficacious for the treatment and prevention of peptic ulcer, gastritis, reflux esophagitis and Zollinger-Ellison syndrome, and for the treatment of neoplasm originating in the gastrointestinal system.</p>		

(57) 要約

一般式：



(式中、 R_1 はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基、アシル基、カルボキシ基、メルカプト基またはアミノ基を示し、 R_2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アルコキシ基、アシル基、アリール基または複素環基を示し、 R_3 は低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基または複素環基を示し、 R_4 は水素原子、低級アルキル基、アリール基、複素環基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ または $-NR_6R_7$ (R_5-R_7 は低級アルキル基等)を示し、 X 、 Y は $-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を示し、 n は0-4を示す。)で表される化合物およびその合成中間体を開示する。本発明の化合物は、CCK-A受容体拮抗作用に起因する副作用なしに、ガストリン受容体を選択的な拮抗作用を有し、消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の治療及び予防、あるいは胃腸起源の新生物の治療等に有効である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム

明 細 書

インドリン-2-オン誘導体

技術分野

本発明は、CCK-A受容体拮抗作用に起因する副作用なしに、ガストリン受
5 容体に選択的な拮抗作用を有し、消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger-
Ellison症候群等の消化器疾患治療および予防、あるいは胃腸
起源の新生物の治療効果を示し、また、CCK-B受容体に選択的な拮抗作用を
有し、食欲調節系のCCK関連障害の治療、オピエート及び非オピエートを介す
10 る鎮痛の増強・持続の延長さらには麻酔または痛覚の消失、不安及び恐慌性を含
む精神病症状の予防、あるいは治療に効果を示すインドリン-2-オン誘導体に
関する。

背景技術

ガストリンはCCK、セクレチン等と並ぶ代表的な消化管ホルモンであり、胃
酸分泌およびペプシン分泌を促進するとともに、胃粘膜特にヒスタミン分泌細胞
15 の増殖促進作用を有する事が知られている。胃酸分泌はヒスタミン、アセチルコ
リンおよびガストリンにより刺激されるが、これらの生体内物質の中でガストリ
ンが最も強い作用を示す。現在、胃酸分泌を抑制する薬剤としては、ピレンゼピ
ンに代表されるムスカリニック受容体拮抗剤、シメチジンに代表されるヒスタミ
ン_{H₂}受容体拮抗剤、あるいはオメプラゾールに代表されるH⁺-K⁺ATPase
20 阻害剤が知られているが、その強力な胃酸分泌抑制作用に起因する投薬中の高ガ
ストリン血症および高ガストリンにより惹起される胃粘膜内ヒスタミン値の増加
が生じ、投薬中止後にリバウンドとよばれる酸分泌の増加が生ずるとともに、再
発率が高いことが報告されている。

近年、ガストリンに関する研究が進められ、各種疾患におけるガストリンの関
25 与について解明されてきた。その結果、選択的ガストリン受容体拮抗剤は、ガス
トリンにより制御される生理学的機能障害によって誘発される疾患、特に消化性
潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群等の消
化器疾患、H₂受容体拮抗剤、H⁺-K⁺ATPase阻害剤治療後の再発、ある

いは胃腸起源の新生物の治療および予防に有用であることが示唆されている。

現在、いくつかのガストリン受容体拮抗剤が報告されている。即ち、プログルミドに代表されるアミノ酸（グルタミン酸）誘導体、あるいはL-365, 260に代表されるベンゾジアゼピン誘導体（特開昭63-238069号公報）
5 が知られているが、プログルミドはガストリン受容体への結合能が非常に弱く、L-365, 260はガストリン受容体への結合能は高いものの生体へ投与した場合の胃酸分泌抑制作用は必ずしも強いものではない。

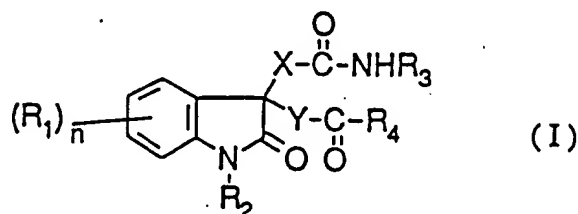
一方、CCKは消化管及び中枢神経系に広く分布し、末梢において主としてCCK-A受容体を介して膵酵素分泌、消化管運動、胆嚢収縮の促進及び胃排出の
10 抑制作用、さらにはある種の腫瘍では増殖促進作用を有することが知られている。また、中枢においては主としてCCK-B受容体を介して、食欲調節、オピエートを介する鎮痛、不安または恐慌性障害を含む精神病症状への関与が知られている。従って、CCK-B受容体に選択的な拮抗作用を示す薬剤は、食欲調節系のCCK関連障害の治療、オピエート及び非オピエートを介する鎮痛の増強・持続
15 の延長さらには麻酔または痛覚の消失、不安、及び恐慌性を含む精神症状の予防あるいは治療に有用であると期待できる。

現在、CCK-B受容体拮抗剤としてプログルミドに代表されるアミノ酸（グルタミン酸）誘導体が報告されているが、CCK-B受容体への結合能は非常に弱い。

20 本発明の目的は、CCK-A受容体拮抗作用に起因する副作用なしに、選択的にガストリン受容体拮抗作用を有し、さらに生体において胃酸分泌を抑制することにより消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群等の消化器疾患の治療および予防、あるいは胃腸起源の新生物の治療効果を示し、また、CCK-A受容体拮抗作用に起因する副作用なしに、選択的に
25 CCK-B受容体拮抗作用を有し、食欲調節系のCCK関連障害の治療、オピエート及び非オピエートを介する鎮痛の増強・持続の延長さらには麻酔または痛覚の消失、不安及び恐慌性を含む精神病症状の予防、あるいは治療に効果を示す化合物、およびその化合物を製造するために有用な中間体を提供することにある。

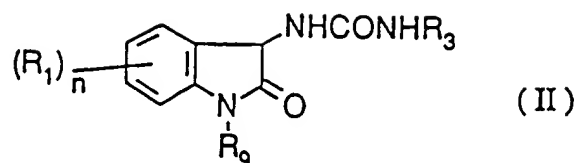
発明の開示

本発明者らは、選択的ガストリン受容体拮抗剤ならびに選択的CCK-B受容体拮抗剤の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式(I)

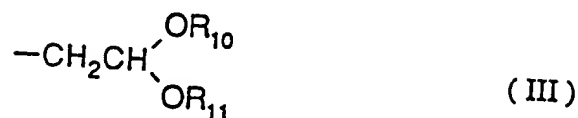


- (式中、 R_1 はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基、アシル基、カルボキシ基、メルカプト基、置換基を有していてもよいアミノ基を示し、 R_2 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよい低級アルキニル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R_3 は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R_4 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ を示し、 R_5 、 R_6 、 R_7 は同一でも異なってもよくそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基を示し、また R_6 、 R_7 は一緒になって $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_lNR_8(CH_2)_k-$ を(式中 k 、 l 、 m はそれぞれ1から8の整数を示す)示してもよく、 R_8 は水素原子または低級アルキル基を示し、 X 、 Y は同一でも異なってもよく、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を示し、 n は0から4の整数を示す。)で表される化合物またはその塩が当初の目的を達成することを見いだし本発明を完成さ

せた。さらに一般式 (II)



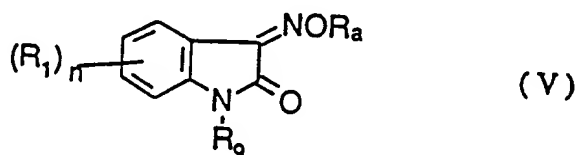
(式中 R_1 , R_3 および n は前記と同一の意味を示し、 R_9 は一般式 (III))



(式中 R_{10} , R_{11} は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す) または一般式 (IV)



- 5 (式中 Z は置換基を有していてもよい低級アルキレン基を示す) を示す。) で表される化合物、および一般式 (V)



(式中 R_1 , R_9 および n は前記と同一の意味を示す。) で表される化合物は、一般式 (I) で表される化合物を合成する際に有用な合成中間体であることを見いだした。

- 10 本発明において低級アルキル基とは直鎖または分岐鎖状の炭素数 1 から 6 のア

ルキル基を示し、たとえばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等があげられる。低級アルケニル基とは直鎖または分岐鎖状の炭素数2から6のアルケニル基を示し、たとえばビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。低級アルキニル基とは直鎖または分岐鎖状の炭素数2から6のアルキニル基を示し、たとえばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等があげられる。低級アルコキシ基とは直鎖または分岐鎖状の炭素数1から6のアルキルオキシ基を示し、たとえばメチルオキシ基、エチルオキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*s*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられる。アシル基とは水素原子や置換基を有していてもよい、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アミノ基等で置換されたカルボニル基を示し、たとえばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、シクロヘキサンカルボニル基等のアルキルカルボニル基およびベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアリールカルボニル基が挙げられる。アリール基とは芳香族炭化水素から水素原子1個を除いた1価の基を示し、たとえばフェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などがあげられる。アルキレン基とは直鎖または分岐鎖状の炭素数1から6のアルキレン基を示し、たとえばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基等があげられる。シクロアルキル基とは炭素数3から8の環状飽和炭化水素基を示し、たとえばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などがあげられ、置換基を有するシクロアルキル基としてはメンチル基、アダマンチル基などがあげられる。アラルキル基とはアリール基で置換された低級アルキル基を示し、たとえばベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、フェネチル基、ナフチルメチル基などがあげられる。好ましくは、ベンジル基、フェネチル基が挙げられる。複素環基とは1個以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を示し、たとえばピリジル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基などがあげられる。置

換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、複素環基、ホルミル基（アセタールなどで保護されていてもよい）、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有して
5 いてもよいアミノ基、イミノ基、チオアセタール基、ニトロ基、ニトリル基、トリフルオロメチル基などがあげられる。

R_1 としては低級アルキル基あるいは n が0である無置換体が好ましく、特に n が0である無置換体が好ましい。

R_2 としてはアルコキシ基で置換された低級アルキル基が好ましく、さらに好ましくは同一炭素上に2つのアルコキシ基または $-O-Z-O-$ 基（ Z は置換基を有していてもよい低級アルキレン基を示す）を有する低級アルキル基が適当であり、特に2, 2-ジエトキシエチル基が好ましい。

R_3 としては置換基を有していてもよいアリール基が好ましく、さらに好ましくは低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基が適当であり、特にメチル基あるいはメトキシ基で置換されたフェニル基が好ましい。
15

R_4 としては $-NR_6R_7$ であって R_6 、 R_7 のうち一方が水素原子で他方が置換基を有していてもよいアリール基あるいは置換基を有していてもよい複素環基が好ましく、さらに好ましくは $-NR_6R_7$ であって R_6 、 R_7 のうち一方が水素原子で他方が低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基あるいは置換基を有していてもよいアミノ基で置換されたフェニル基が適当であり、特に、メチル基あるいは
20 N, N-ジメチルアミノ基で置換されたフェニル基が好ましい。

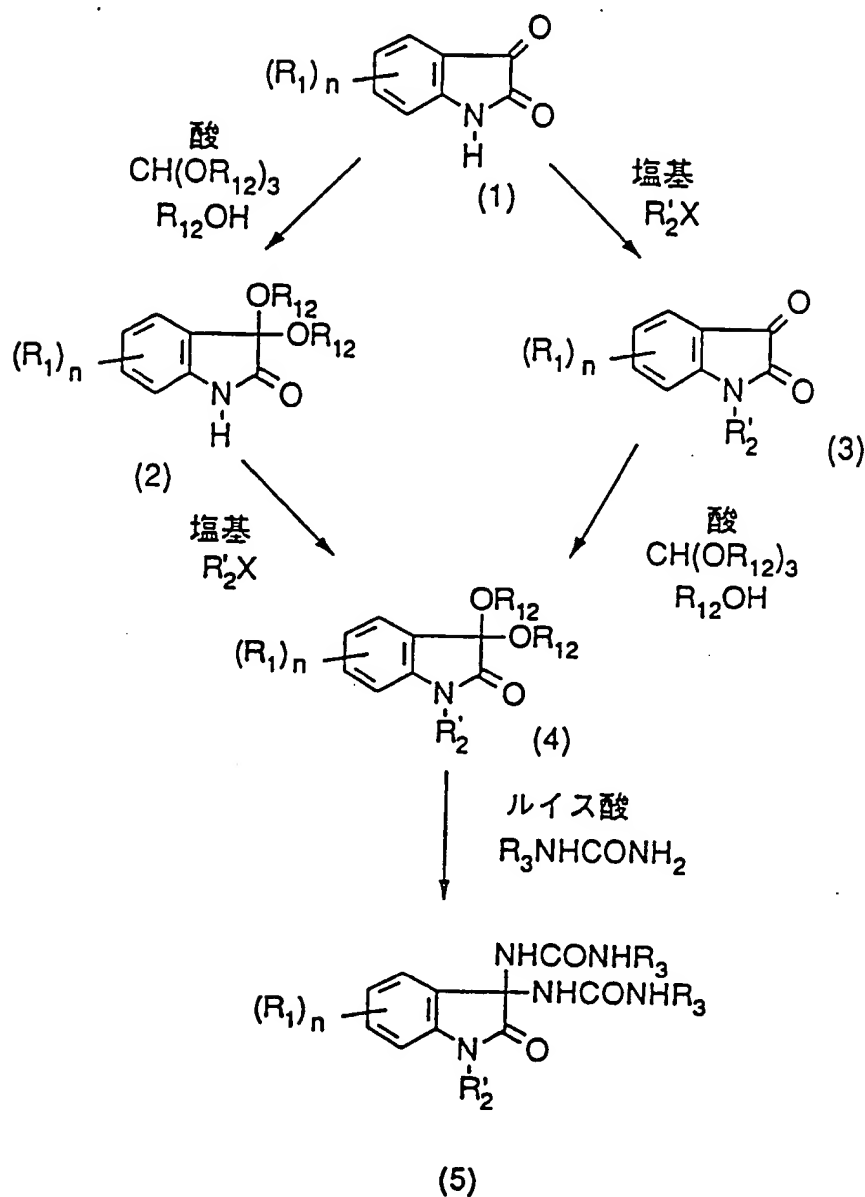
Xとしては $-NH-$ が好ましい。

Yとしては $-CH_2-$ が好ましい。

光学活性体、またはその塩としては、(+)体が好ましい。

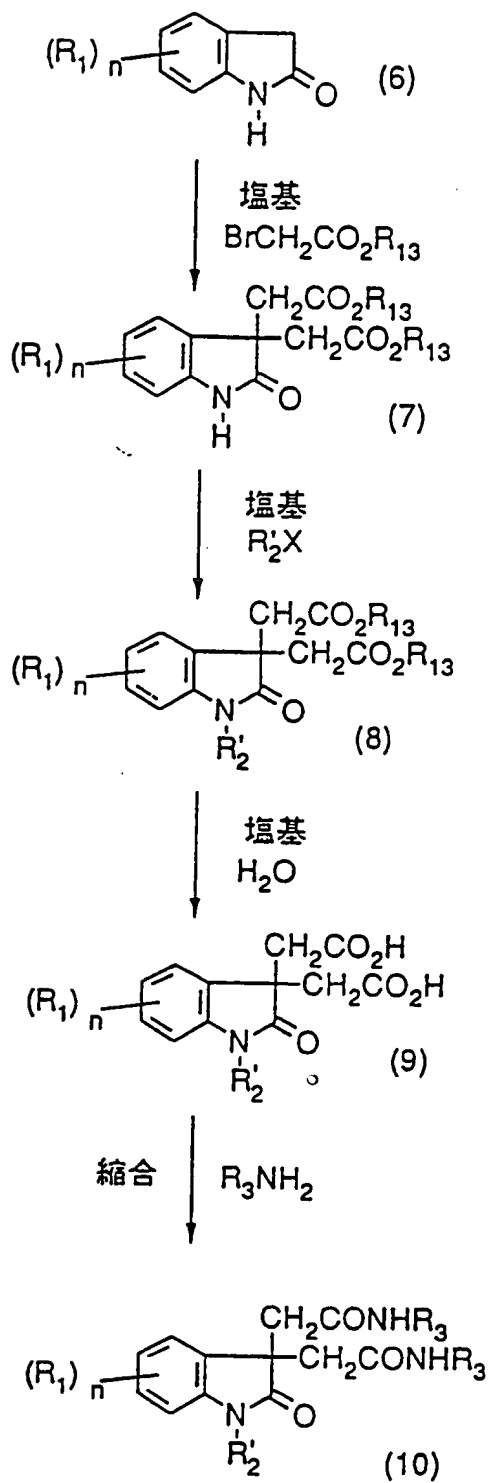
本発明の化合物は文献未記載の新規化合物であり例えば以下のようにして合成できる。

反応経路 1



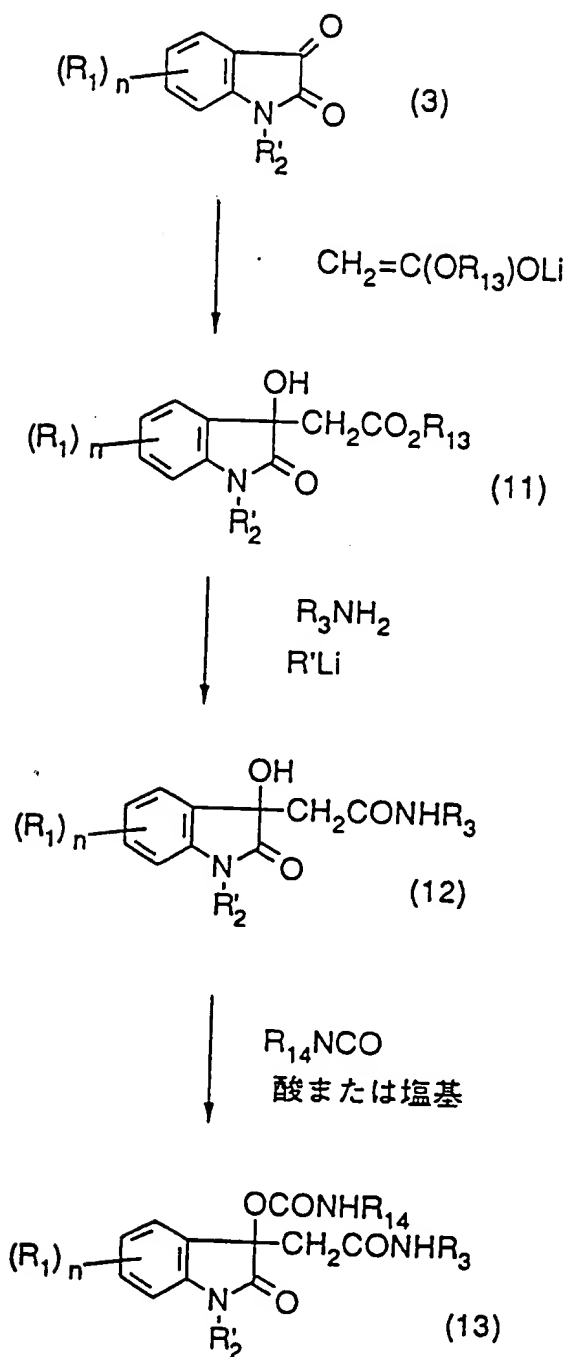
- (式中、 R_1 、 R_3 、 n は前記と同一の意味を示し、 R_{12} は低級アルキル基を示し、 R_2' は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよい低級アルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を示し、 X はハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。)

反応経路 2



(式中、 R_1 、 R_2' 、 R_3 、 X 、 n は前記と同一の意味を示し、 R_{13} は低級アルキル基を示す。)

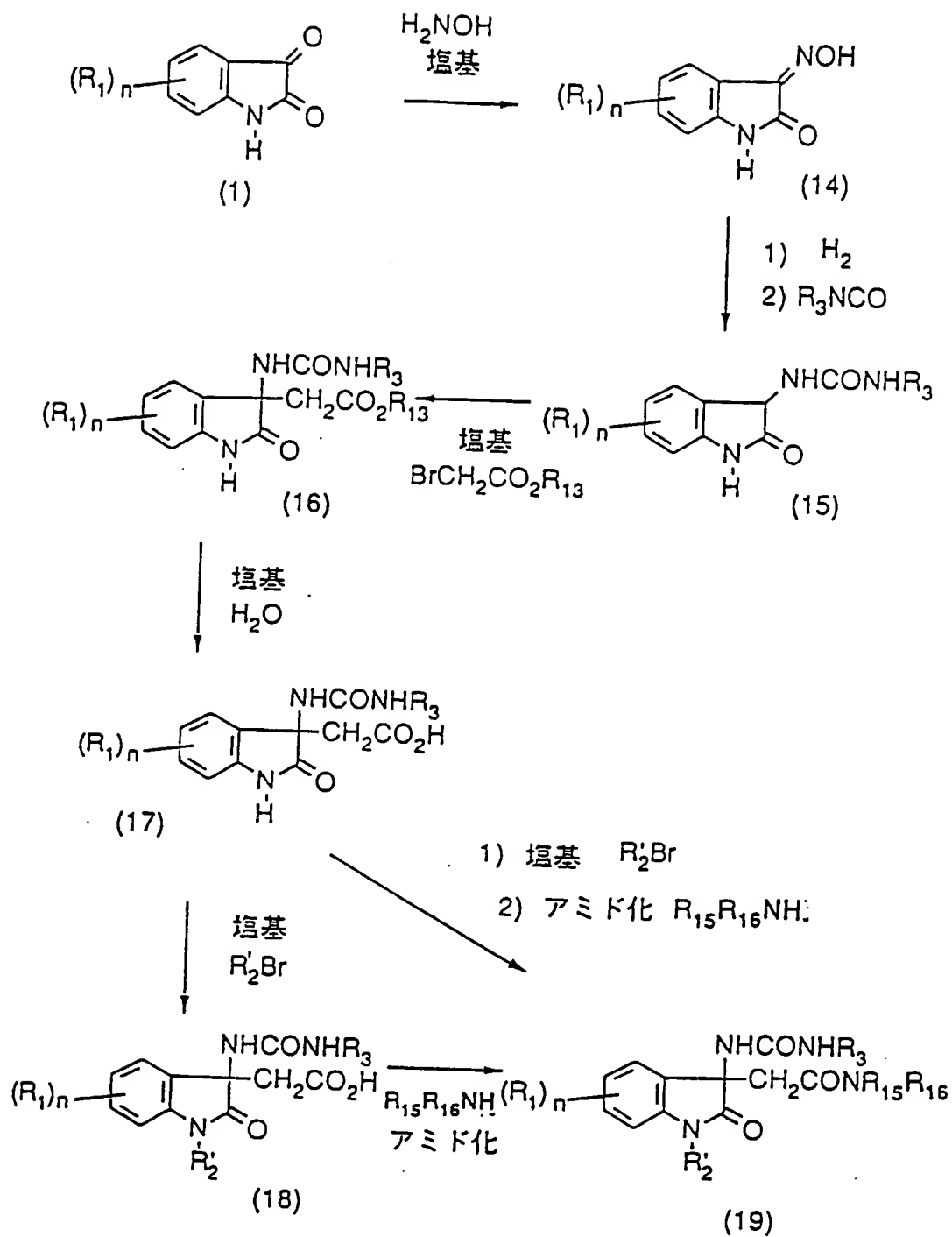
反応経路 3



(式中、 R_1 、 R_2' 、 R_3 、 R_{13} 、 n は前記と同一の意味を示し、 R' は低級アルキル基を示し、 R_{14} は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を示す。)

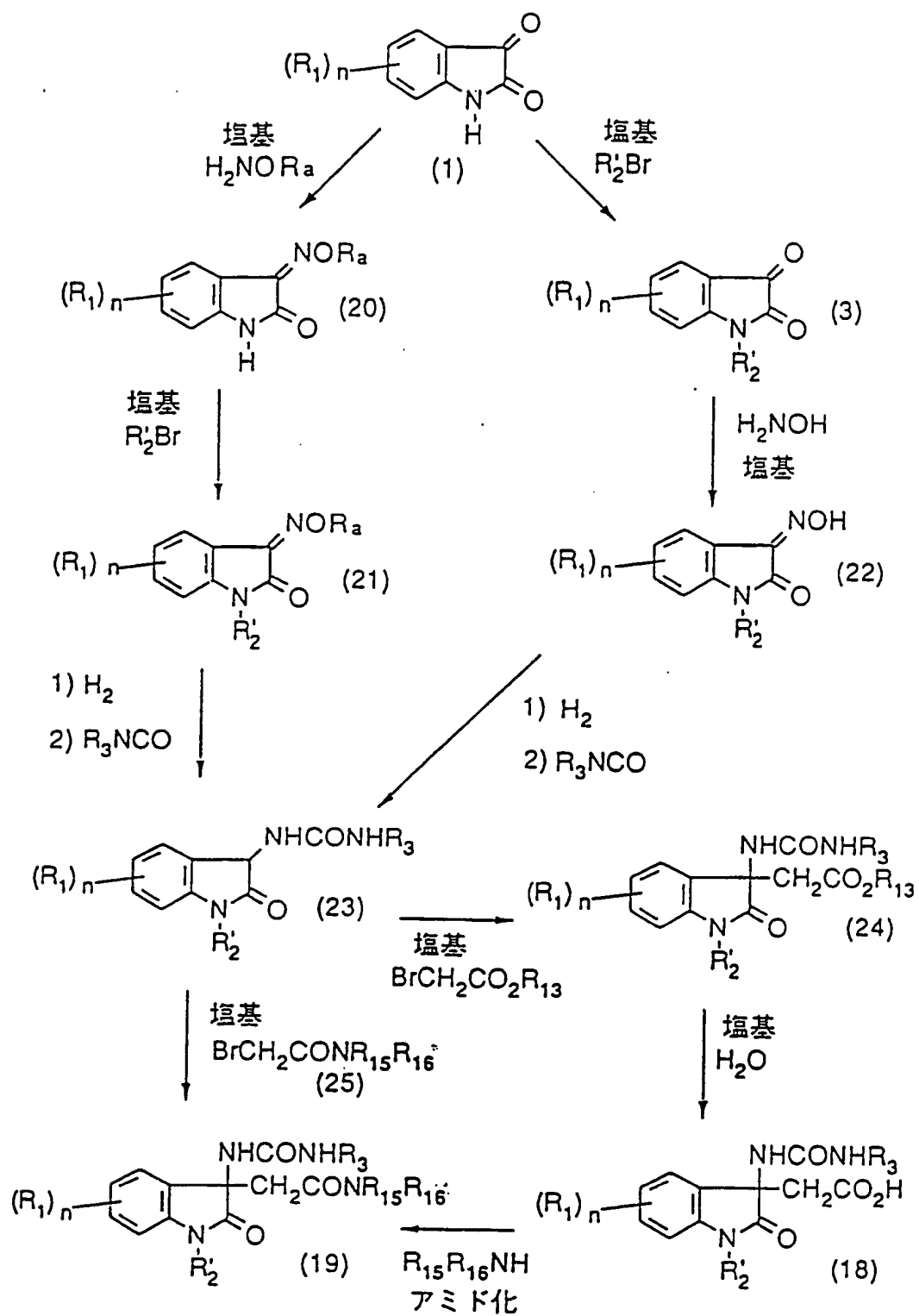
5

反応経路 4



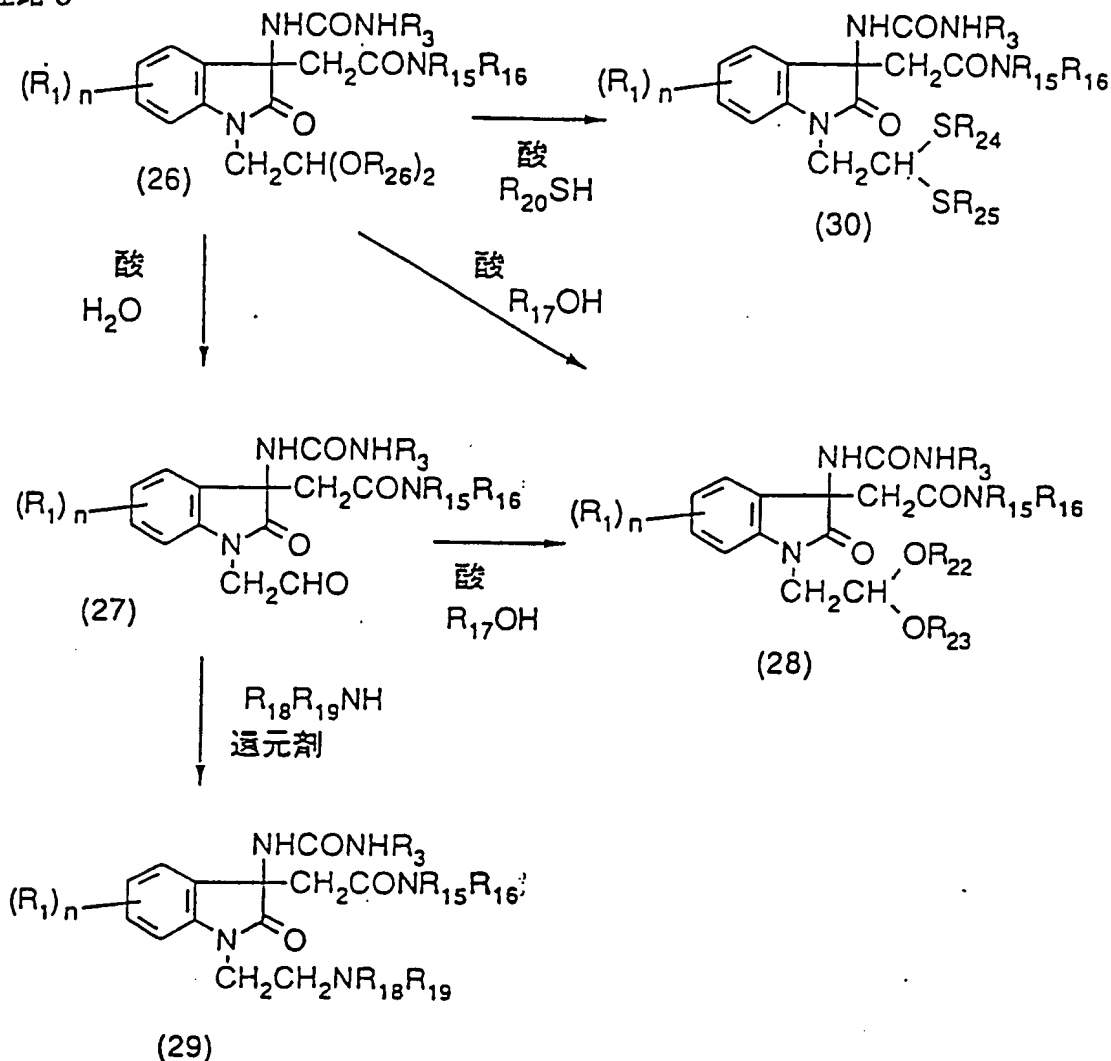
(式中、 R_1 、 R_2' 、 R_3 、 R_{13} 、 n は前記と同一の意味を示し、 R_{15} 、 R_{16} は同一でも異なっているもよくそれぞれ水素原子、置換基を有しているもよい低級アルキル基、置換基を有しているもよいシクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基、置換基を有しているもよい複素環基、低級アルコキシ基、置換基を有しているもよいアミノ基を示し、また R_{15} 、 R_{16} は一緒になって—(CH₂)_m—、—(CH₂)_lNR₈(CH₂)_k—を(式中 k 、 l 、 m はそれぞれ1から8の整数を示す)示してもよく、 R_8 は水素原子または低級アルキル基を示す。)

反応経路 5



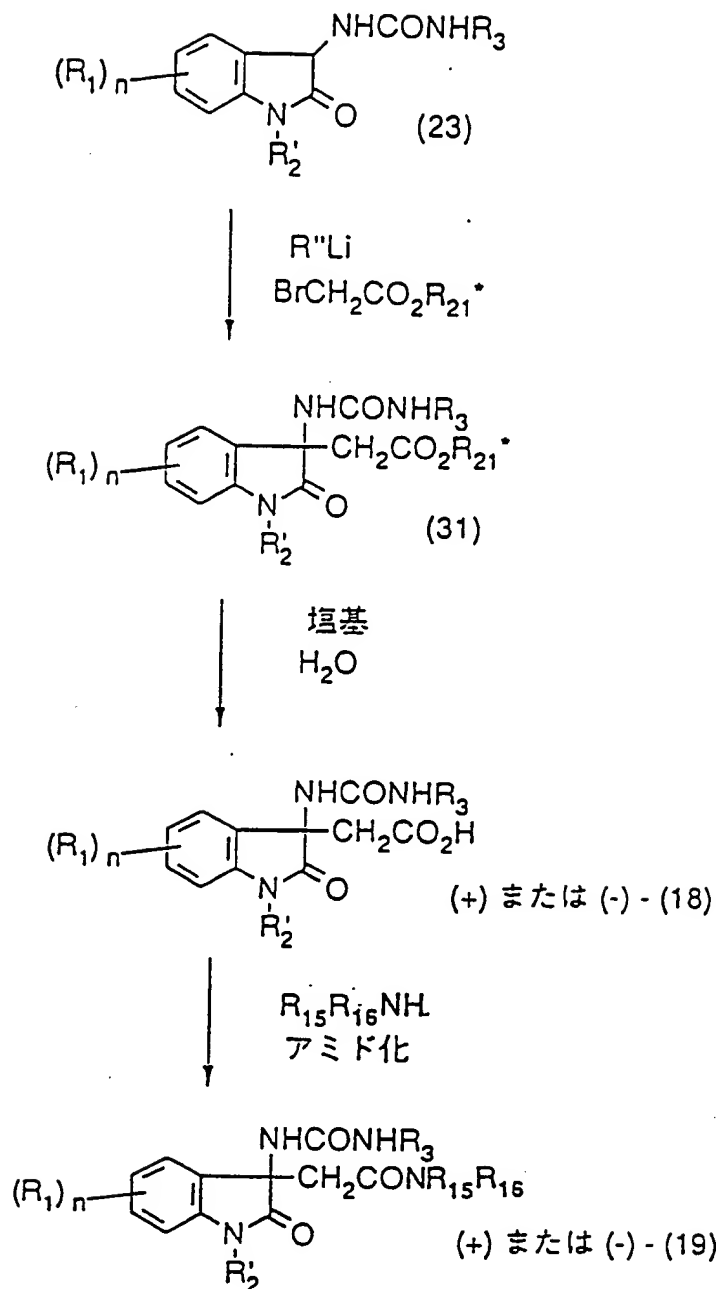
(式中、 R_1 、 R_2' 、 R_3 、 R_{13} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 n は前記と同一の意味を示す。
 R_4 は置換基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、さらに好ましくは置換基を有していてもよいメチル基が適当であり、特にメチル基およびベンジル基が好ましい。)

5 反応経路 6



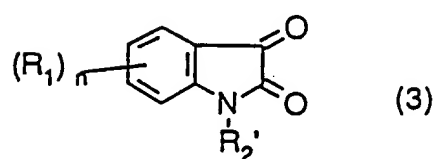
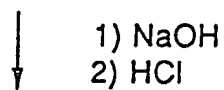
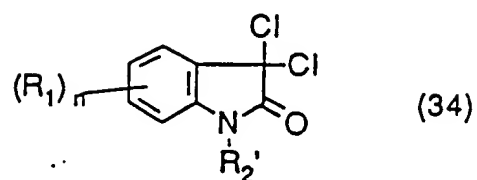
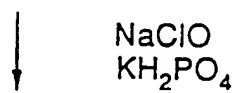
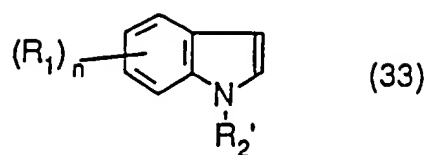
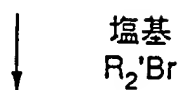
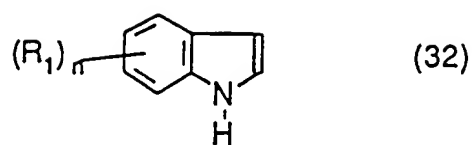
(式中、 R_1 、 R_3 、 R_{15} 、 R_{16} 、 n は前記と同一の意味を示し、 R_{26} は低級アルキル基を示し、 R_{17} は低級アルキル基または低級ヒドロキシアリル基を示し、 R_{18} 、 R_{19} は低級アルキル基または一緒になってアルキレン基を示し、 R_{20} は低級アルキル基または低級メルカプトアルキル基を示し、 R_{22} 、 R_{23} は低級アルキル基または一緒になってアルキレン基を示し、 R_{24} 、 R_{25} は低級アルキル基または一緒になってアルキレン基を示す。)

反応経路 7



(式中、 R_1 、 R_2' 、 R_3 、 R_{15} 、 R_{16} 、 n は前記と同一の意味を示し、 R'' は低級アルキル基、1級アミノ基、2級アミノ基、アルコキシ基を示し、 R_{21}^* は光学活性な基を示す。)

反応経路 8



(式中、R₁、R₂'、nは前記と同一の意味を示す。)

ジウレア誘導体（５）は反応経路１中に示されるアセタール中間体（４）のアセタール部位と尿素誘導体との置換反応により製造することができる。中間体（４）は反応経路１に示すようにアルキル化、アセタール化の２反応に付すことにより製造することができるが、どちらの反応を先に行ってもよい。

- 5 本製造法で出発原料として用いられるイサチン誘導体は公知化合物であり、市販品として入手できるか、あるいは公知の方法に従い容易に合成することができる。また、各種ウレアも市販品として入手できるか、あるいは公知の方法に従い容易に合成することができる（J. H e t e r o c y c l i c C h e m. , 19巻, 1453ページ, 1982年）。
- 10 本発明のうちのジウレア誘導体（５）の製造方法を好適に実施するには、イサチン誘導体（１）を不活性溶媒、例えば乾燥N, N-ジメチルホルムアミド、あるいは乾燥ジメチルスルホキシド、あるいは乾燥テトラヒドロフラン中に溶解あるいは懸濁し氷冷下から室温で必要量の塩基、例えば金属水素化物や金属アルコキシド好ましくは水素化ナトリウムあるいはカリウム-*t e r t*-ブトキシド等
- 15 を加え、氷冷下から室温で暫時攪拌し、これと等モルないしやや過剰モルの各種ハライドを加えて、室温あるいは加熱下に1-15時間攪拌する。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に水を加え適当な溶媒、例えばクロロホルムまたは酢酸エチル等で抽出し、乾燥後減圧下濃縮する。この粗生成物を適当な方法で精製してN-置換イサチン（３）を得る。
- 20 次にこのN-置換イサチン（３）と適量の適当なオルソギ酸トリアルキルとを適当なアルコールに溶解または懸濁し、適量の酸触媒、例えばパラトルエンスルホン酸・1水和物、カンファースルホン酸あるいは硫酸等を加え4-48時間加熱下攪拌する。反応液を減圧下濃縮し残留物に塩基例えば飽和重曹水を加え、適当な溶媒、例えばクロロホルムまたは酢酸エチル等で抽出し、乾燥後減圧下濃縮
- 25 する。この粗生成物を適当な方法で精製してアセタール中間体（４）を得る。

このアセタール中間体（４）は上記２反応の順序を逆にして、すなわち反応経路１中の中間体（２）を経由する方法によっても合成できる。上記N-置換イサチン（３）の合成反応で加熱が必要となるものについては、本法で合成する方が

よい。

次に、アセタール中間体（４）に対し過剰量の好ましくは２－３倍モルの *Lewis* 酸、例えば無水塩化アルミニウム、三ふっ化ほう素・ジエチルエーテル錯体、四塩化チタン、四塩化スズ、臭化マグネシウム・ジエチルエーテル錯体、臭化亜鉛、より好ましくは無水塩化アルミニウムを不活性溶媒、例えば乾燥テトラヒドロフラン、ジクロルメタン、トルエン、乾燥ジオキサン等、好ましくは、乾燥テトラヒドロフランに溶解し、氷冷下から室温でアセタール中間体（４）の乾燥テトラヒドロフラン等の溶液と、アセタール中間体（４）に対し過剰量の好ましくは２倍モルの各種ウレアを順次加え、加熱下１－８時間攪拌する。反応終了後、反応液に適当な有機溶媒、例えば酢酸エチルを加え水洗、乾燥し、減圧下濃縮する。残留物を適当な方法で精製してジウレア誘導体（５）を得る。

ジアミド体（１０）は反応経路２に示すように市販の２－オキシインドール（６）の３位のジアルキル化、１位のアルキル化を順次行った後、エステルをアミドに変換することにより製造することができる。

本発明のうちのジアミド誘導体（１０）の製造方法を好適に実施するには、まず２－オキシインドール（６）を不活性溶媒、例えば乾燥ジメチルスルホキシド、乾燥 *N,N*-ジメチルホルムアミド、あるいは乾燥テトラヒドロフラン、好ましくは乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し氷冷下から室温で等モル量の塩基、例えば金属水素化物や金属アルコキシド好ましくは水素化ナトリウムあるいはカリウム-*tert*-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液を加え、氷冷下から室温で数分間攪拌し、（６）と等モルの適当なプロモ酢酸エステルを加えて、室温で数１０分間攪拌する。本反応液に同温でさらに前回加えたものと同じ塩基とプロモ酢酸エステルを等モル量加え、室温で数１０分間攪拌する。反応終了後、残留物に水を加え適当な溶媒、例えばジエチルエーテル等で抽出し、乾燥後減圧下濃縮する。この粗生成物中には１－置換体も含まれるのでシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の適当な方法で精製して３，３－ビス（アルコキシカルボニルメチル）インドリン－２－オン（７）を得ると同時に１，３，３－トリス（アルコキシカルボニルメチル）インドリン－２－オンも得ることができる。

次にこの3, 3-ビス(アルコキシカルボニルメチル)インドリン-2-オン(7)を不活性溶媒、例えば乾燥N, N-ジメチルホルムアミド、あるいは乾燥ジメチルスルホキシド、あるいは乾燥テトラヒドロフラン中に溶解あるいは懸濁し、氷冷下から室温で必要量の塩基、例えば金属水素化物や金属アルコキシド好ましくは水素化ナトリウムあるいはカリウム-tert-ブトキシドを加え、氷冷下から室温で数分間攪拌し、これと等モルないしやや過剰モルの適当なハライドを加えて、室温あるいは加熱下に1-15時間攪拌する。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に水を加え適当な溶媒、例えばクロロホルムまたは酢酸エチル等で抽出し、乾燥後減圧下濃縮する。この粗生成物を適当な方法で精製して3, 3-ビス(アルコキシカルボニルメチル)インドリン-2-オンの1-置換体(8)を得てもよいし、未精製のまま次反応に使用してもよい。

次にこの3, 3-ビス(アルコキシカルボニルメチル)インドリン-2-オンの1-置換体(8)を室温で例えば、エタノールあるいはメタノールなどの水と均一に混合する溶媒中で適当に過剰な塩基、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、あるいは炭酸カリウム等の水溶液を加え、室温あるいは加熱下1-24時間攪拌する。反応終了後反応液を減圧下濃縮し、水に溶かして適当な有機溶媒、例えばクロロホルムで洗浄する。水層を酸、例えば2規定塩酸で酸性にした後適当な有機溶媒、例えば酢酸エチルで抽出して3, 3-ビス(ヒドロキシカルボニルメチル)インドリン-2-オンの1-置換体(9)を得る。本粗生成物はこのまま次反応に使用してもよいし、適当な方法で精製してもよい。

次にこの3, 3-ビス(ヒドロキシカルボニルメチル)インドリン-2-オンの1-置換体(9)を常法によりアミド化し、ジアミド体(10)を得る。例えば3, 3-ビス(ヒドロキシカルボニルメチル)インドリン-2-オンの1-置換体(9)を不活性溶媒、例えば乾燥N, N-ジメチルホルムアミドあるいはジクロルメタン等に溶解し、縮合剤として例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩を2-4倍モル加え、続いて好ましくは活性化剤として1-ヒドロキシベンズotリアゾールあるいは4-ジメチルアミノピリジンを0-4倍モル、さらに

- 各種アミンを2-4倍モル室温で加える。混合物を室温で6-24時間攪拌した後、減圧下濃縮してから希塩酸を加えるか、あるいはそのまま反応液に希塩酸を加える。生成物を適当な有機溶媒で抽出し、この有機層を適当な塩基、例えば飽和重曹水で洗浄後、乾燥、濃縮する。残留物を適当な方法で精製してジアミド体
- 5 (10)を得る。

モノカルバメート体(13)は反応経路3に示されるようにN-置換イサチン(3)を出発原料としてAldol反応、引き続いたアミド化で得られたtert-アルコール(12)を触媒を用いて各種イソシアナートと反応させることにより製造することができる。

- 10 本発明のうちのモノカルバメート誘導体(13)の製造方法を好適に実施するには、まず酢酸エステルのリチウムエノラートを反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えば乾燥テトラヒドロフラン、乾燥ジエチルエーテルあるいは乾燥ジオキサン、好ましくは乾燥テトラヒドロフラン中、窒素雰囲気下低温で、2級アミンのリチウム塩、例えばリチウムジイソプロピルアミドあるいはリチウムヘキサメチルジ
- 15 シラジドと各種酢酸エステルを等モルずつ混合し、低温で数分攪拌して調製する。本溶液に低温でリチウムエノラートに対して0.5倍モルのN-置換イサチン(3)を加え、低温で数10分攪拌後、水中に注いで反応を終結する。生成物を適当な有機溶媒で抽出し、乾燥後濃縮してエステル中間体(11)を得ることができる。本粗生成物はこのまま次反応に使用してもよいし、適当な方法で精製してもよい。
- 20

- 次に各種アミンを反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えば乾燥テトラヒドロフラン、乾燥ジエチルエーテルあるいは乾燥ジオキサン、好ましくは乾燥テトラヒドロフランに溶解し、窒素雰囲気下低温で、アミンに対し等モルのアルキルリチウム、好ましくはn-ブチルリチウムを加え、低温で数分攪拌する。本溶液にア
- 25 ミンに対し0.5倍モルのエステル中間体(11)を加え、低温で数10分攪拌後、水中に注いで反応を終結する。生成物を適当な有機溶媒で抽出し、乾燥後濃縮し、残留物を適当な方法で精製してアミド中間体(12)を得ることができる。

次にアミド中間体(12)と(12)に対して過剰の各種イソシアナートを不

活性溶媒、例えば乾燥テトラヒドロフラン、ジクロルメタン、アセトニトリルあるいはトルエン、好ましくは乾燥テトラヒドロフランに溶解し、(12)に対して少量の酸または塩基、例えばテトラアルコキシチタン、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体、二酢酸ジブチルすずあるいはジイソプロピルエチルアミン、好ましくは二酢酸ジブチルすずを加え、室温あるいは加熱下で10-24時間攪拌する。反応液を水洗し、適当な有機溶媒で抽出後、乾燥、濃縮する。残留物を適当な方法で精製しモノカルバメート体(13)を得ることができる。

モノウレア体(19)は、反応経路4および反応経路5で示されるうちの、いずれの方法によっても製造できる。

10 反応経路4中のウレイド中間体(15)の一部は公知化合物であり、イサチン誘導体(1)を出発原料として、特許記載(特公平4-6710、特公平4-6711)の類似方法により合成することができる。この方法で調製したウレイド中間体(15)に酢酸エステルを付加させ、エステル加水分解でカルボン酸(17)とし、さらに(17)の1位を選択的にアルキル化して(18)とした後、
15 アミド化することによりモノウレア体(19)を製造することができる。また、カルボン酸(17)のアルキル化と次のアミド化反応は1段階で行うこともできる。

反応経路5でのウレイド中間体(23)の製造は、N-置換イサチン(3)を出発原料として、特許記載(特公平4-6710、特公平4-6711)の類似方法により合成してもよいが、イサチン誘導体(1)をアルキルオキシム体あるいはアラルキルオキシム体(20)、例えばメチルあるいはベンジルオキシム体に変換してから1位のアルキル化反応を行い、さらに水素添加反応に付したのちウレアに導くという方法で製造してもよい。またN-置換イサチン(3)は反応経路8で示されるようにインドール(32)を出発原料として1位をアルキル化
25 し1-置換インドール(33)を得た後、インドール環を例えば、次亜塩素酸ナトリウム処理して(34)としさらに加水分解することにより酸化しても合成できる。立体的にかさ高い基、例えば2級アルキル基、2,2-ジアルコキシエチル基、2,2-ジアルキルエチル基等を1位に導入する場合にはアルキルオキシ

ム体あるいはアラルキルオキシム体(20)を経由する製造法あるいは1-置換
インドール(33)を酸化する製造法が好ましい。これらの方法で調製したウレ
イド中間体(23)に酢酸エステルを付加させ、エステル加水分解でカルボン酸
(18)とした後、アミド化してモノウレア体(19)を製造してもよいし、

- 5 (23)にアセトアミド誘導体を直接付加させて(19)を製造することもでき
る。ここで用いるブromoアセトアミド誘導体(25)のほとんどは公知化合物で
あり、臭化ブromoアセチルと各種アミンを塩基存在下で混合することにより容易
に合成できる。

- 本発明のうちのモノウレア体(19)を反応経路4に示した方法で好適に製造
10 するには、まずイサチン誘導体(1)を不活性溶媒、例えばエタノール、メタノ
ールに溶かし、(1)に対して等モルあるいは過剰モルのヒドロキシルアミン塩
酸塩またはヒドロキシルアミン硫酸塩とこれと同量の塩基、例えば酢酸ナトリウ
ムの水溶液を加え、氷冷下あるいは室温で1-10時間攪拌する。反応液を濃縮
後、適当な方法で精製してオキシム誘導体(14)を得る。このオキシム誘導体
15 (14)を不活性溶媒、例えばエタノール、メタノール、あるいは酢酸中で適当
な触媒、例えばパラジウム炭素、ロジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケルなど
を用い、1-6気圧の水素雰囲気下室温で攪拌する。触媒を濾去した後濃縮して
アミン中間体を得る。このものは、空气中で容易に酸化され分解するため精製せ
ずに次反応に使用するのが好ましい。この未精製物を不活性溶媒、たとえばジク
20 ロルメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等
に溶解し、アミンと等モルかやや過剰の各種イソシアナートを氷冷下から室温で
加え、氷冷下から室温で1-10時間攪拌する。反応液から適当な方法で精製し
てウレイド中間体(15)を得る。

- 次にウレイド中間体(15)を不活性溶媒、例えば乾燥N,N-ジメチルホル
25 ムアミド、乾燥ジメチルスルホキシドあるいは乾燥テトラヒドロフラン、好まし
くは乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し氷冷下から室温でウレイド中間体(1
5)に対し等モル量の塩基、例えば金属水素化物や金属アルコキシド好ましくは
水素化ナトリウムあるいはカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスル

ホキシド溶液を加え、氷冷下から室温で10-30分攪拌し、ウレイド中間体
(15)と等モルの各種プロモ酢酸エステルを加えて、室温で数10分間かくはんする。反応終了後、反応液に水を加え適当な溶媒、例えばジエチルエーテルで抽出し、乾燥後減圧下濃縮する。残留物を適当な方法で精製してエステル体(16)を得る。

次にエステル体(16)を例えば、エタノールあるいはメタノールなどの水と均一に混合する溶媒中で適当に過剰な塩基、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、あるいは炭酸カリウムの水溶液を加え、室温で1-24時間攪拌する。反応終了後反応液を減圧下濃縮し、水に溶かして適当な有機溶媒、例えばクロロホルムで洗浄する。水層を酸、例えば2規定塩酸で酸性にした後適当な有機溶媒、例えば酢酸エチルで抽出してカルボン酸(17)を得る。本粗生成物はこのまま次反応に使用してもよいし、適当な方法で精製してもよい。

このカルボン酸(17)を反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えば乾燥ジメチルスルホキシドあるいは乾燥テトラヒドロフラン、好ましくは乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し室温でカルボン酸(17)に対し2倍モルの塩基、例えば金属水素化物や金属アルコキシド好ましくは水素化ナトリウムあるいはカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液を加え、室温で10-30分攪拌し、カルボン酸(17)と等モルの各種ハライドを加えて、室温で数10分間攪拌する。反応終了後、反応液に水を加え適当な溶媒、例えばジエチルエーテルで抽出し、乾燥後減圧下濃縮して1-アルキル体(18)を得る。本粗生成物はこのまま次反応に使用してもよいし、適当な方法で精製してもよい。

次にこの1-アルキル体(18)を不活性溶媒、例えば乾燥N,N-ジメチルホルムアミドあるいはジクロルメタンに溶解し、縮合剤として例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩を1-アルキル体(18)に対し1-4倍モル加え、続いて好ましくは活性化剤として1-ヒドロキシベンズotリアゾールあるいは4-ジメチルアミノピリジンを1-アルキル体(18)に対し0-4倍モル、さらに各種アミンを1-4倍モルを室温で順次加え、混合物を室温で1-24時間攪

拌する。

あるいは1-アルキル体(18)を不活性溶媒、例えばクロロホルムあるいはジクロルメタンに溶解し、0℃から室温で1-アルキル体(18)と等モルあるいはやや過剰の塩基、例えば4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、
5 ピリジンあるいはそれらの混合物と、等モルのハロゲン化剤、好ましくは塩化チオニルを0℃から室温で加え30分から2時間攪拌後、さらに1-アルキル体(18)と等モルあるいはやや過剰の塩基、例えば4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジンあるいはそれらの混合物と、等モルあるいはやや過剰の各種アミンを加え氷冷下あるいは室温で30分から4時間攪拌する。

10 反応液を減圧下濃縮するか、あるいはそのまま希塩酸を加え、適当な有機溶媒で抽出し、この有機層を適当な塩基、例えば飽和重曹水で洗浄後、乾燥、濃縮する。残留物を適当な方法で精製してモノウレア体(19)を得る。

また、カルボン酸(17)から(18)を単離せずにモノウレア体(19)を製造することもできる。カルボン酸(17)を反応に悪影響を及ぼさない溶媒、
15 例えば乾燥N,N-ジメチルホルムアミド、乾燥ジメチルスルホキシドあるいは乾燥テトラヒドロフラン、好ましくは乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し、室温でカルボン酸(17)に対し2倍モルの塩基、例えば金属水素化物や金属アルコキシド好ましくは水素化ナトリウムあるいはカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液を加え、室温で10-30分攪拌し、カルボン
20 酸(17)と等モルの各種ハライドを加えて、室温で数10分間攪拌する。本反応終了後、反応液に縮合剤として例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩をカルボン酸(17)に対し1-3倍モル加え、続いて好ましくは活性化剤として1-ヒドロキシベンズトリアゾールあるいは4-ジメチルアミノピリジンを1
25 -アルキル体(18)に対し0-3倍モル、さらに各種アミンを1-3倍モル室温で順次加え、混合物を室温で6-24時間攪拌する。この反応液に水を加え適当な溶媒、例えばジエチルエーテルで抽出し、乾燥後減圧下濃縮し、適当な方法で精製してモノウレア体(19)を得る。

本発明のうちのモノウレア体（１９）を反応経路５に示した方法で好適に製造するには、まず反応経路８に示した方法あるいはイサチン誘導体（１）のアルキル化反応により合成したＮ－置換イサチン（３）を出発原料として反応経路４中のウレイド中間体（１５）の製造法と同様の方法で１位のアルキル化されたウレイド中間体（２３）を製造するか、あるいは以下のように（２３）を製造してもよい。即ち、イサチン誘導体（１）を不活性溶媒、例えばエタノール、メタノールなどに溶解あるいは懸濁し、これに（１）に対して等モルあるいは過剰モルのＯ－アルキルヒドロキシルアミンあるいはＯ－アラルキルヒドロキシルアミン、例えばＯ－メチルあるいはベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩と過剰モルの塩基、例えば酢酸ナトリウム等の水溶液を加え、室温で１－１０時間攪拌する。反応液を濃縮後、適当な方法で精製してメチルあるいはベンジル等のアルキルオキシム誘導体あるいはアラルキルオキシム誘導体（２０）を得る。次に（２０）に対し等モルかやや過剰の塩基、例えば水素化ナトリウムあるいはカリウム－*tert*-ブトキシドを不活性溶媒、例えば乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、乾燥ジメチルスルホキシド、乾燥テトラヒドロフラン等に溶解あるいは懸濁し氷冷下あるいは室温でアルキルオキシム誘導体あるいはアラルキルオキシム誘導体（２０）を加え、同温で３０分－１時間攪拌後、さらにこれと等モルないしやや過剰モルの各種ハライドを加えて、室温あるいは加温下に１－１５時間攪拌する。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に水を加え適当な溶媒で抽出し、乾燥後減圧下濃縮する。この粗生成物を適当な方法で精製してＮ－置換体（２１）とし、これを出発原料として水素添加反応とイソシアナートの付加反応を反応経路４のウレイド中間体（１５）製造法と同様の方法で行うことにより１位のアルキル化されたウレイド中間体（２３）を得る。

このウレイド中間体（２３）を出発原料として反応経路５に示した酢酸エステルの付加反応とエステル加水分解反応を反応経路４のカルボン酸（１７）製造法と同様に行い、共通の中間体（１８）を得、以下反応経路４と同様にモノウレア体（１９）を製造する。

また、ウレイド中間体（２３）から以下のように１段階でモノウレア体（１８）

を製造することもできる。ウレイド中間体(23)を不活性溶媒、例えば乾燥N,N-ジメチルホルムアミド、乾燥ジメチルスルホキシドあるいは乾燥テトラヒドロフラン、好ましくは乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し氷冷下から室温でウレイド中間体(23)に対し等モル量の塩基、例えば金属水素化物や金属アルコキシド好ましくは水素化ナトリウムあるいはカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液を加え、氷冷下から室温で10-30分攪拌し、ウレイド中間体(23)と等モルかやや過剰のプロモアセトアミド誘導体(25)を加えて、室温で数10分間攪拌する。反応終了後、反応液に水を加え適当な溶媒、例えばジエチルエーテル等で抽出し、乾燥後減圧下濃縮する。残留物を適当な方法で精製してモノウレア体(19)を得る。

N-置換イサチン(3)を反応経路8に示した方法で好適に製造するには、まず、インドール(32)を反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えば乾燥N,N-ジメチルホルムアミド、あるいは乾燥テトラヒドロフラン、好ましくは乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し室温でインドール(32)に対し等モルないし過剰量の塩基、例えば水素化ナトリウムあるいはカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液を加え、室温で10分-1時間攪拌し、インドール(32)と等モルあるいは過剰モルの各種ハライドを加えて、室温あるいは加熱下で数10分間-10時間攪拌する。反応終了後、反応液に水を加え適当な溶媒、例えばジエチルエーテルで抽出し、乾燥後減圧下濃縮して1-置換インドール(33)を得る。本粗生成物はこのまま次反応に使用してもよいし、適当な方法で精製してもよい。次に1-置換インドール(33)と過剰量のプロトン源として例えばりん酸二水素カリウムあるいはりん酸二水素ナトリウムを適当な溶媒、例えば酢酸エチルに懸濁し氷冷下あるいは室温で過剰量の次亜塩素酸ナトリウム水溶液を加え同温で5-30分間攪拌する。反応終了後反応液を水、および塩基で洗浄し、乾燥後濃縮してジクロル体(34)を得る。本粗生成物はこのまま次反応に使用してもよいし、適当な方法で精製してもよい。このジクロル体(34)を適当な溶媒、例えばジメチルスルホキシドに溶解し冷却下、加水分解に好適な過剰量の塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液を滴下し10分から1時間攪拌す

る。この混合物に先に加えた塩基に対し過剰量の酸、たとえば濃塩酸を氷冷下ゆっくり加え、室温で数時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、水、塩基で洗浄した後、有機層を乾燥、濃縮してN-置換イサチン(3)を得る。本粗生成物は反応経路5の中間体としてこのまま次反応に使用してもよいし、適当な方法で精製してもよい。

モノウレア体(19)のうち、1位置換基にアセタールあるいはアミノ基を含むものについては反応経路4または5に示される方法で製造してもよいし、反応経路6に示す方法により製造してもよい。1位置換基にアセタールを含むもの(28)は他のアセタールからアセタール交換反応により製造してもよいし、加水分解してアルデヒド体(27)とした後、アセタール化してもよい。また1位置換基にアミノ基を含むもの(29)はアルデヒド体(27)を還元的アミノ化反応に付すことにより製造してもよい。

本発明のうち1位置換基にアセタールを含むモノウレア体(28)を好適に製造するには、反応経路4または5に示される方法で製造された他のアセタール体(26)を交換すべきアルコールに溶解し、触媒として適当な酸、例えばパラトルエンスルホン酸、硫酸、カンファースルホン酸等の存在下、加熱下で6時間から2日間攪拌する。反応液を濃縮し、適当な塩基、例えば重曹水を加え、適当な有機溶媒で抽出、乾燥後減圧下濃縮する。残留物を適当な方法で精製して(28)を得る。あるいは(26)を不活性な溶媒、例えばアセトン、アルコール、水、あるいはそれらの混合物に溶解または懸濁し、適当な酸、例えばパラトルエンスルホン酸、硫酸、カンファースルホン酸等を適当量加えて、室温あるいは加熱下で1-18時間攪拌する。反応液を濃縮し、適当な塩基、例えば重曹水を加え、適当な有機溶媒で抽出、乾燥後減圧下濃縮してアルデヒド体(27)をえる。本粗生成物はこのまま次反応に使用してもよいし、適当な方法で精製してもよい。

次にアルデヒド体(27)とアルデヒド体(27)に対し過剰の適当なアルコールまたはジオールを不活性な溶媒、好ましくはトルエンあるいはベンゼンに溶解あるいは懸濁し、触媒として適当な酸、例えばパラトルエンスルホン酸、硫酸、カンファースルホン酸等の存在下、生成する水を加熱下溶媒と共沸させることに

より除去しながら6－48時間攪拌する。反応液を適当な塩基、例えば重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮する。残留物を適当な方法で精製してアセタール体(28)を得ることもできる。

本発明のうち1位置換基にアミノ基を含むモノウレア体(28)を好適に製造するにはアルデヒド体(27)とそれと等モルあるいは過剰の各種アミンあるいはその水溶液を不活性な溶媒、例えばメタノール等に溶解し適当な酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸などを用いて反応液を中性にした後、(27)と等モルあるいは過剰の水素化剤例えばシアノ水素化ほう素ナトリウムを加え室温で4－48時間攪拌する。反応液を濃縮し、水を加え適当な有機溶媒で抽出後乾燥、濃縮する。残留物を適当な方法で精製してアミノ化体(29)を得ることができる。

本発明のうち1位置換基にチオアセタールを含むモノウレア体(30)を好適に製造するには、反応経路4または5に示される方法で製造されたアセタール体(26)を不活性な溶媒、例えば乾燥テトラヒドロフランあるいはアセトニトリルあるいはジクロルメタン、好ましくはジクロルメタンに溶解し、室温または低温で、(26)に対し2倍モルあるいは過剰量の各種メルカプタンとアセタール体に対して2当量の適当なLewis酸、例えば三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体を加え、室温で10分から2時間攪拌する。反応液を濃縮し、適当な塩基、例えば1規定水酸化ナトリウムを加え、適当な有機溶媒で抽出、乾燥後減圧下濃縮する。残留物を適当な方法で精製して(30)を得ることができる。

モノウレア体(19)の各鏡像体は反応経路7に示されるように、ラセミ体のウレイド中間体(23)に光学活性な酢酸エステルを立体特異的に結合させ(31)とし、さらに再結晶することにより単一のジアステレオマー体とした後、加水分解、アミド化して製造することができる。また、(31)の単一ジアステレオマーは、ラセミ体のウレイド中間体(23)に非選択的に光学活性な酢酸エステルを付加させたり、あるいはラセミ体のカルボン酸中間体(18)をエステル化すること等により得られる(31)の両ジアステレオマー混合物を、適当な溶媒から再結晶することにより光学分割して得ることもできる。

本発明のうちのモノウレア体（１９）の各鏡像体を反応経路７に示した方法で好適に製造するにはまず窒素雰囲気下ウレイド中間体（２３）を反応に悪影響を及ぼさない溶媒、好ましくは乾燥テトラヒドロフランあるいは乾燥ジオキサンに溶解し、低温で（２３）と等モルのリチウム反応剤、例えばアルキルリチウム、
5 リチウムアミド、リチウムアルコキシド等を加え、低温で１－３０分攪拌し、さらに低温で（２３）と等モルの光学活性なブromo酢酸エステル、好ましくはブromo酢酸（L－またはD－）メンチルを加え、－１０℃から室温で４－２４時間攪拌する。反応液に水を加え、適当な有機溶媒で抽出後乾燥、濃縮する。残留物を適当な溶媒、例えばジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ヘキサン、ア
10 ルコール、水あるいはそれらの混合物から１から５回再結晶して（３１）の単一ジアステレオマーを得る。（３１）の純度は高速液体クロマトグラフィーや高分解能核磁気共鳴スペクトル等で解析することができる。続いて（３１）の単一ジアステレオマーを出発原料として加水分解を反応経路４のカルボン酸（１７）製造法と同様に行い、共通中間体（１８）の光学活性体を得、以下反応経路４と同
15 様にモノウレア体（１９）の光学活性体を製造する。

以下に実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

【参考例１】 3, 3－ジメトキシインドリン－2－オン

イサチン（１４．７g）およびオルソギ酸トリメチル（１０．６g）をメタノール（５００mL）に溶解し、パラトルエンスルホン酸（１００mg）を加え、混
20 合物を７時間加熱還流した後濃縮した。この残留物にクロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチル＝１
25 ０／１で溶離）で精製して１４．７gの標題化合物を油状物として得た（収率７６％）。

R_f＝０．３８（クロロホルム／メタノール＝２０／１）

IR（CCl₄） 1735, 1629, 1475 cm⁻¹

NMR（CDCl₃）

δ 8.16 (br, 1H), 7.42–7.26 (m, 2H), 7.07 (ddd, $J=1.0, 7.3, 7.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.58 (s, 6H)

MS (m/e) 193 (M^+), 165, 162, 120, 92

5 【参考例2】 3, 3-ジエトキシインドリン-2-オン

イサチン (14.7 g) およびオルソギ酸トリエチル (10.6 g) をエタノール (500 mL) に溶解し、カンファースルホン酸 (100 mg) を加え、混合物を12時間加熱還流した後濃縮した。この残留物にクロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=10/1で溶離) で精製して20.4 gの標題化合物を油状物として得た (収率92%)。

$R_f=0.50$ (クロロホルム/メタノール=20/1)

NMR ($CDCl_3$)

15 δ 8.40 (br, 1H), 7.46–6.81 (m, 4H), 4.09–3.53 (m, 4H), 1.26 (t, $J=7$ Hz, 6H)

【参考例3】 N-ベンジルイサチン

窒素気流気下、N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中に懸濁した水素化ナトリウム (60%、16.0 g) に0°Cでイサチン (44 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液を滴下した。混合物を同温で30分か

20 くはんした後、ベンジルブロミド (61.5 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を加え1時間かはんした。反応液を濃縮し、残留物にクロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し得られた粗生成物をヘキサンで洗浄後、エタノールから再結晶して47.3 gの標題化合物を赤色針状結晶として得た (収率67%)。

$R_f=0.22$ (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)

NMR ($CDCl_3$)

δ 7.59–7.28 (m, 7H), 7.11–7.04 (m, 1H)

, 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H)

【参考例4】1-ベンジル-3,3-ジメトキシインドリン-2-オン

出発原料としてN-ベンジルイサチンを用いて参考例1と同様の方法で標題化合物を得た。

5 Rf=0.33 (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)

NMR (CDCl₃)

δ 7.41 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 6H), 7.04 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.60 (s, 6H)

10 MS (m/e) 283 (M⁺), 252, 210, 192, 132, 91

【参考例5】3,3-ジメトキシ-5-ニトロインドリン-2-オン

出発原料として5-ニトロイサチンを用いて参考例1と同様の方法で標題化合物を得た。

Rf=0.32 (クロロホルム/メタノール=20/1)

15 NMR (CDCl₃)

δ 8.32 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.62 (s, 6H)

MS (m/e) 238 (M⁺), 210, 180, 165

【参考例6】3,3-ジメトキシ-1-フェニルインドリン-2-オン

20 出発原料としてN-フェニルイサチンを用いて参考例1と同様の方法で標題化合物を得た。

Rf=0.38 (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)

NMR (CDCl₃)

δ 7.60-6.72 (m, 9H), 3.64 (s, 6H)

25 MS (m/e) 269 (M⁺) 241, 208, 195, 180, 166

【参考例7】1-アリル-3,3-ジメトキシインドリン-2-オン

窒素気流下、N,N-ジメチルホルムアミド(40mL)中に懸濁した水素化ナトリウム(60%、1.2g)に0°Cで3,3-ジメトキシインドリン-2-

オン (3.86 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を滴下した。この混合物を同温で30分攪拌した後、アシルブロミド (2.60 mL) を加えさらに1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物にクロロホルムを加え、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン=1/1で溶離) で精製し4.19 gの標題化合物を得た (収率90%)。

$R_f = 0.85$ (クロロホルム/メタノール=20/1)

NMR (CDCl₃)

δ 7.52–6.71 (m, 4H), 6.20–5.55 (m, 1H),
5.41–5.00 (m, 2H), 4.30 (d, $J=5$ Hz, 2H), 3.57 (s, 6H)

【参考例8】 3, 3-ジメトキシ-1-(2, 2-ジメトキシエチル) インドリン-2-オン

窒素気流下、N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中に懸濁した水素化ナトリウム (60%、8.56 g) に0°Cで3, 3-ジメトキシインドリン-2-オン (34.3 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (400 mL) 溶液を滴下した。混合物を同温で30分攪拌した後、プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (36.2 g) を加えさらに80°Cで1日攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し得られた粗生成物をイソプロパノール-ヘキサンから再結晶し25.1 gの標題化合物を得た (収率50%)。

$R_f = 0.43$ (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

NMR (CDCl₃)

δ 7.51–6.90 (m, 4H), 4.59 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.55 (s, 6H), 3.40 (s, 6H)

【参考例9】 1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3, 3-ジメトキシインドリン-2-オン

反応剤としてブロモアセトアルデヒドジエチルアセタールを用い参考例 8 と同様の方法で標題化合物を得た。

R_f = 0.71 (クロロホルム/メタノール = 20/1)

NMR (CDCl₃)

5 δ 7.48–6.70 (m, 4H), 4.66 (t, J = 5 Hz, 1H)
), 3.78–3.28 (m, 6H), 3.52 (s, 6H), 1.
 12 (t, J = 7 Hz, 6H)

MS (m/e) 309 (M⁺), 232, 178, 132, 103

【参考例 10】 3, 3-ジエトキシ-1-(2, 2-ジエトキシエチル) インド
10 リン-2-オン

出発原料として 3, 3-ジエトキシインドリン-2-オンを、また反応剤として
ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタールを用い参考例 8 と同様の方法で標題
化合物を得た。

NMR (CDCl₃)

15 δ 7.39–7.26 (m, 2H), 7.09–7.01 (m, 2H)
 , 4.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.95–3.67 (m,
 8H), 3.57–3.43 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7
 .4 Hz, 6H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 6H)

【参考例 11】 3, 3-ジ-n-プロポキシ-1-(2, 2-ジ-n-プロポキ
20 シエチル) インドリン-2-オン

3, 3-ジメトキシ-1-(2, 2-ジメトキシエチル) インドリン-2-オン
(7.18 g) の n-プロパノール (200 mL) 溶液にカンファースルホン酸
(0.1 g) を加え、混合物を 4 日間加熱還流した。反応液を濃縮しジクロルメ
タンを加え、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃
25 縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
= 10/1 で溶離) で精製し 9.35 g の標題化合物を無色油状物として得た (収
率 93%)。

NMR (CDCl₃)

δ 7.45–6.85 (m, 4H), 4.67 (t, $J=5$ Hz, 1H), 3.85–3.18 (m, 10H), 1.82–1.16 (m, 8H), 1.10–0.67 (m, 12H)

MS (m/e) 393 (M^+), 334, 232, 162, 131, 89

5 【実施例1】 1-ベンジル-3,3-ビス(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

無水塩化アルミニウム (0.80 g) の乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、窒素雰囲気下 0°C で 1-ベンジル-3,3-ジメトキシインドリン-2-オン (0.57 g) の乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液とパラトリル
10 ウレア (0.60 g) を順次加え、混合物を 2 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加え、食塩水で 2 度洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=4/1 で溶離) で精製し、0.24 g の 1-ベンジル-3,3-ビス(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンを白色粉末と
15 して得た (収率 23%)。

Rf = 0.49 (クロロホルム/メタノール=20/1)

NMR (DMSO- d_6)

δ 8.71 (s, 2H), 7.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44–7.13 (m, 17H), 6.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)
20

FABMS 520 ($M+H$)⁺, 370, 263, 237, 147, 107

【実施例2】 3,3-ビス(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-5-ニトロインドリン-2-オン

実施例1で用いた 1-ベンジル-3,3-ジメトキシインドリン-2-オンの代
25 わりに 3,3-ジメトキシ-5-ニトロインドリン-2-オンを出発原料として用いて実施例1と同様の方法により標題化合物を調製した。

NMR (DMSO- d_6)

11.32 (br, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.64 (d,

$J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J = 2.4, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29–6.99 (m, 9H), 2.21 (s, 6H)

実施例 3-7

- 5 実施例 1 で用いた 1-ベンジル-3,3-ジメトキシインドリン-2-オンの代わりに 1 位の置換された 3,3-ジメトキシインドリン-2-オンを出発原料として用いること以外は実施例 1 と同様の操作で以下の化合物を調製した。

【実施例 3】 1-アリル-3,3-ビス (N'-(4-メチルフェニル)ウレイド) インドリン-2-オン

- 10 NMR (DMSO- d_6)

δ 8.70 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.27–6.89 (m, 13H), 5.90–5.81 (m, 1H), 5.38 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.37 (br, 2H), 2.21 (s, 6H)

- 15 【実施例 4】 3,3-ビス (N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1-フェニルインドリン-2-オン

Rf = 0.37 (CHCl₃/AcOEt = 5/1)

NMR (DMSO- d_6)

- 20 δ 8.74 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.65–7.01 (m, 17H), 6.68 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.21 (s, 6H)

【実施例 5】 1-(2,2-ジメトキシエチル)-3,3-ビス (N'-(4-メチルフェニル)ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (DMSO- d_6)

- 25 δ 8.72 (s, 2H), 7.84 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.26–6.98 (m, 13H), 4.63 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.36 (s, 6H), 2.20 (s, 6H)

【実施例6】 3, 3-ビス (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) -1-(2, 2-ジ-n-プロポキシエチル) インドリン-2-オン

Rf = 0. 29 (CHCl₃/MeOH = 20/1)

NMR (CDCl₃)

5 δ 7. 82 (br, 2H), 7. 63 (d, J = 7. 3 Hz, 1H),
 7. 26 (t, J = 4. 4 Hz, 1H), 7. 11 (d, J = 8. 3
 Hz, 4H), 7. 03-6. 91 (m, 2H), 6. 89 (d, J
 = 8. 3 Hz, 4H), 6. 68 (br, 2H), 4. 76 (t, J
 = 5. 4 Hz, 1H), 3. 85 (d, J = 5. 4 Hz, 2H), 3
 10 . 69-3. 42 (m, 4H), 2. 20 (s, 6H), 1. 52
 (q, J = 7. 3 Hz, 4H), 0. 82 (t, J = 7. 3 Hz, 6
 H)

【実施例7】 (RS) -1-(2-エトキシ-2-メトキシエチル) -3, 3-
 ビス (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

15 NMR (CDCl₃)

 δ 7. 79 (br, 2H), 7. 76 (d, J = 8. 2 Hz, 1H),
 7. 26-6. 82 (m, 13H), 4. 77 (t, J = 5. 6 Hz
 , 1H), 3. 87-3. 53 (m, 4H), 3. 41 (s, 3H)
 , 2. 16 (s, 6H), 1. 13 (t, J = 7. 1 Hz, 3H)

20 【実施例8】 3, 3-ビス (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリ
 ン-2-オン

無水塩化アルミニウム (12. 0 g) の乾燥テトラヒドロフラン (150 mL)

溶液に、窒素雰囲気下 0° C でイサチン-3, 3-ジメチルアセタール (5. 7

9 g) の乾燥テトラヒドロフラン (150 mL) 溶液とパラトリルウレア (9.

25 0 g) を連続的に加え、混合物を 40 分加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加
 え、食塩水で 2 度洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。残留物
 にエーテル (150 mL) を加え、不溶物をろ過して除いた。ろ液を濃縮しアセト
 ンから再結晶して 4. 61 g の標題化合物を白色粉末として得た (収率 36%)。

R_f = 0.38 (クロロホルム/酢酸エチル = 1/2)

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 10.57 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.77 (d, J
 = 7.8 Hz, 1H), 7.21–7.14 (m, 7H), 7.02
 –6.79 (m, 6H), 2.21 (s, 6H)

FABMS 430 (M+H)⁺, 280, 147

IR (KBr)

3350, 1730, 1675, 1652, 1607, 1548, 1
515, 1314, 1242 cm⁻¹

- 10 **【実施例9】** 3,3-ビス(N'-フェニルウレイド)インドリン-2-オン
実施例8で用いたパラトリルウレアの代わりにフェニルウレアを出発原料として
用いること以外は実施例8と同様の操作で標題化合物を調製した(収率28%)。

R_f = 0.31 (クロロホルム/酢酸エチル = 1/2)

NMR (DMSO-d₆)

15 δ 10.61 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.78 (d, J
 = 7.8 Hz, 1H), 7.33–7.16 (m, 11H), 6.9
 4–6.79 (m, 4H)

【実施例10】 1-(2,2-ジエトキシエチル)-3,3-ビス(N'-(4-
メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

- 20 無水塩化アルミニウム(4.00g)の乾燥テトラヒドロフラン(30mL)溶
液に、窒素気流下0°CでN-(2,2-ジエトキシエチル)イサチン-3,3-
ジエチルアセタール(3.37g)の乾燥テトラヒドロフラン(30mL)溶
液とパラトリルウレア(3.01g)を連続的に加え、混合物を2時間加熱還流
した。反応液に酢酸エチルを加え、食塩水で2度洗浄した後、有機層を無水硫酸
25 ナトリウム上で乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(クロロホルム/メタノール = 50/1で溶離)で処理し、さらにエーテルから
再結晶することにより、0.744gの標題化合物を白色粉末として得た(収率
14%)。

Rf = 0.44 (クロロホルム/メタノール = 20/1)

NMR (CDCl₃)

5 δ 7.79 (br, 2H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H),
 7.26–6.82 (m, 13H), 4.77 (t, J = 4.9 Hz,
 , 1H), 3.82–3.57 (m, 6H), 2.16 (s, 6H)
 , 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 6H)

実施例 11–21

実施例 10 で用いたパラトリルウレアの代わりに各種のアリールウレアを反応剤として用いること以外は実施例 10 と同様の操作で以下の化合物を調製した。

10 【実施例 11】 1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3, 3–ビス(N'–(4–メトキシフェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

Rf = 0.33 (CHCl₃/MeOH = 20:1)

NMR (CDCl₃)

15 δ 7.73 (br, 2H), 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H),
 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2
 Hz, 4H), 7.08–6.96 (m, 2H), 6.67 (br,
 2H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 4.77 (t, J
 = 4.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3
 .81–3.49 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 1.12
 20 (t, J = 7.3 Hz, 6H)

【実施例 12】 1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3, 3–ビス(N'–(4–メトキシカルボニルフェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

Rf = 0.15 (CHCl₃/MeOH = 20/1)

NMR (CDCl₃)

25 δ 8.17 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7
 .63 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.33–7.17 (m, 7
 H), 7.10–6.97 (m, 2H), 4.84 (t, J = 4.9
 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.85–3.60 (m, 6

H), 1.16 (t, $J=6.8$ Hz, 6H)

【実施例13】 3,3-ビス(N'-(4-シアノフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)インドリン-2-オン

Rf=0.16 (CHCl₃/MeOH=20/1)

5 NMR (DMSO-d₆)

10 δ 9.30 (s, 2H), 7.84 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.67-7.46 (m, 10H), 7.29 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.73-3.49 (m, 4H), 1.08 (t, $J=7.4$ Hz, 6H)

【実施例14】 1-(2,2-ジエトキシエチル)-3,3-ビス(N'-(4-フルオロフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

Rf=0.22 (CHCl₃/MeOH=20/1)

15 NMR (CDCl₃)

20 δ 7.88 (s, 2H), 7.79 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.17-6.97 (m, 8H), 6.75 (t, $J=8.8$ Hz, 4H), 4.79 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.79-3.56 (m, 4H), 1.13 (t, $J=7.8$ Hz, 6H)

【実施例15】 1-(2,2-ジエトキシエチル)-3,3-ビス(N'-(3-フルオロフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

Rf=0.27 (CHCl₃/MeOH=20/1)

NMR (CDCl₃)

25 δ 8.01 (s, 2H), 7.82 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.35-6.90 (m, 10H), 6.82 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.82 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3

. 83-3. 60 (m, 4H), 1. 15 (t, J=6. 8Hz, 6H)

【実施例16】1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3, 3-ビス(N'-(4-ニトロフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

5 Rf=0. 21 (CHCl₃/MeOH=20/1)

NMR (CDCl₃-DMSO-d₆)

10 δ 9. 24 (s, 2H), 8. 07 (d, J=9. 5Hz, 4H), 7. 95 (d, J=6. 3Hz, 1H), 7. 50 (d, J=9. 5Hz, 4H), 7. 45 (s, 2H), 7. 30 (t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 12-7. 02 (m, 2H), 4. 82 (t, J=5. 4Hz, 1H), 3. 91 (d, J=5. 4Hz, 2H), 3. 81-3. 65 (m, 4H), 1. 17 (t, J=6. 8Hz, 6H)

【実施例17】1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3, 3-ビス(N'-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

15 Rf=0. 29 (CHCl₃/MeOH=20/1)

NMR (CDCl₃)

20 δ 8. 03 (br, 2H), 7. 86 (d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 46-6. 95 (m, 13H), 4. 84 (t, J=5. 4Hz, 1H), 3. 90-3. 61 (m, 6H), 1. 27-1. 12 (m, 6H)

【実施例18】1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3, 3-ビス(N'-(2-フルオロフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

Rf=0. 35 (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

NMR (CDCl₃)

25 δ 7. 89-7. 82 (m, 3H), 7. 71 (s, 2H), 7. 28 (t, J=6. 1Hz, 1H), 7. 18 (br, 2H), 7. 10-6. 98 (m, 2H), 6. 89-6. 78 (m, 6H), 4. 82 (t, J=5. 3Hz, 1H), 3. 91 (d, J=5. 3Hz,

2H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 1.13 (t, J=6.9Hz, 6H)

【実施例19】 3,3-ビス(N'-(2-シアノフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)インドリン-2-オン

5 Rf=0.25 (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

NMR (CDCl₃-DMSO-d₆)

10 δ 8.79 (s, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.17 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.27 (dt, J=1.3, 6.3Hz, 1H), 7.09-6.95 (m, 4H), 4.79 (t, J=5.3Hz, 1H), 3.89 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 1.17 (t, J=6.9Hz, 6H)

【実施例20】 3,3-ビス(N'-(4-ブロモフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)インドリン-2-オン

15

Rf=0.48 (CHCl₃/MeOH=20/1)

NMR (CDCl₃-DMSO-d₆)

20 δ 8.65 (s, 2H), 7.84 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 10H), 7.10-6.96 (m, 3H), 4.79 (t, J=5.3Hz, 1H), 3.88 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.81-3.48 (m, 4H), 1.17-1.12 (m, 6H)

【実施例21】 3,3-ビス(N'-(3-ブロモフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)インドリン-2-オン

25 Rf=0.48 (CHCl₃/MeOH=20/1)

NMR (CDCl₃)

δ 7.99 (br, 2H), 7.82 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.09

- 6.93 (m, 6H), 6.96-6.80 (m, 2H), 4.86 (t, J=5.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.84-3.62 (m, 4H), 1.19-1.12 (m, 6H)

5 【参考例12】 3, 3-ビス(エトキシカルボニルメチル)インドリン-2-オン

オキシインドール(1.33 g)の乾燥ジメチルスルホキシド(20 mL)溶液にカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液(1M, 10 mL)を窒素雰囲気下室温に加え、この混合物を10分攪拌後プロモ酢酸エチル(1.11 mL)を滴下した。この反応液を同温で20分攪拌し、さらにカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液(1M, 10 mL)を加え10分攪拌後、プロモ酢酸エチル(1.11 mL)を滴下した。この全混合物を同温で20分攪拌し、反応液を食塩水で処理しエーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶離)で精製して0.79 gの標題化合物を得た(収率26%)。

Rf=0.22 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

NMR (CDCl₃)

20 δ 7.87 (s, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.04-6.86 (m, 2H), 4.03-3.91 (m, 4H), 3.03 (d, J=16.1 Hz, 2H), 2.88 (d, J=16.1 Hz, 2H), 1.07 (t, J=7.3 Hz, 6H)

MS (m/e) 305 (M⁺), 232, 186, 174, 146, 130

25 【参考例13】 3, 3-ビス((1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニルメチル)インドリン-2-オン

参考例12で用いたプロモ酢酸エチルの代わりにプロモ酢酸-tert-ブチルを出発原料として用いること以外は参考例12と同様の操作で標題化合物を調製した。

Rf = 0.29 (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)

NMR (CDCl₃)

δ 9.03 (br, 1H), 7.42–6.80 (m, 4H), 2.83 (s, 4H), 1.19 (s, 18H)

5 MS (m/e) 361 (M⁺), 249, 204, 191, 145

【参考例14】3,3-ビス(ヒドロキシカルボニルメチル)インドリン-2-オン

3,3-ビス(エトキシカルボニルメチル)インドリン-2-オン(0.73g)のエタノール(40mL)溶液に、室温で水酸化カリウム(85%, 1.25g)の水(5mL)溶液を加え、混合物を同温で15時間攪拌し濃縮した。残留物を水に溶かしクロロホルムで洗浄後10%塩酸でPH2に調節、濃縮し、酢酸エチルを加えた。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮後、LH-20カラムクロマトグラフィー(メタノールで分離)で精製した(収率86%)。

Rf = 0.27 (クロロホルム/メタノール = 1/1)

15 NMR (DMSO-d₆)

δ 12.14 (br, 2H), 10.35 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.17–7.09 (m, 1H), 6.92–6.76 (m, 2H), 2.88 (d, J=16.0Hz, 2H), 2.64 (d, J=16.0Hz, 2H)

20 【実施例22】3,3-ビス((4-メチルフェニル)カルバモイルメチル)インドリン-2-オン

3,3-ビス(ヒドロキシカルボニルメチル)インドリン-2-オン(0.25g)とジシクロヘキシルカルボジイミド(1.24g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に室温で1-ヒドロキシベンズotリアゾール(0.92g)とパラトルイジン(0.64g)を連続的に加え、この混合物を室温で12時間攪拌し、濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、希塩酸と飽和重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 50/1)で処理し、

さらにベンゼンから再結晶して0.54gの標題化合物を白色粉末として得た（収率63%）。

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 10.32 (s, 1H), 9.77 (s, 2H), 7.33-6.81 (m, 12H), 3.09 (d, J=14.9Hz, 2H), 2.72 (d, J=14.9Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)

MS (m/e) 427 (M⁺), 321, 293, 172, 159, 107

【実施例23】1-ベンジル-3,3-ビス((4-メチルフェニル)カルバモイルメチル)インドリン-2-オン

10 窒素気流下、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中に懸濁した水素化ナトリウム(60%、0.05g)に0°Cで3,3-ビス((1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルメチル)インドリン-2-オン(0.36g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を滴下した。この混合物を同温で30分攪拌した後、ベンジルブロミド(0.12mL)を加え室温でさらに1時間攪拌した。

15 反応液を濃縮し、残留物にクロロホルムを加え、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し1-ベンジル-3,3-ビス((1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルメチル)インドリン-2-オンを得た。

Rf=0.66(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

NMR (CDCl₃)

20 δ 7.35-6.50 (m, 9H), 4.89 (s, 2H), 3.04-2.78 (m, 4H), 1.17 (s, 18H)

前記反応で得られた1-ベンジル-3,3-ビス((1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルメチル)インドリン-2-オンのエタノール(15mL)溶液に、室温で水酸化カリウム(85%、0.66g)の水(2mL)溶液を加え、混合物を5時間加熱還流し濃縮した。残留物を水に溶かしクロロホルムで洗浄後10%塩酸でpH2に調節し、生成物を酢酸エチルで抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。次に、この残留物をクロロホルム(10mL)に溶かし、ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.62g)と1-ヒドロキシベ

25

ンズトリアゾール (0.46 g) とパラトルイジン (0.32 g) を連続的に加え、混合物を室温で5時間攪拌し、生成した不溶物をろ過した。ろ液を希塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し0.29 gの標題化合物を白色粉末として得た (収率57%)。

R_f = 0.26 (ヘキサン/酢酸エチル=1/1)

NMR (CDCl₃)

δ 9.83 (s, 2H), 7.46–6.61 (m, 17H), 4.92 (s, 2H), 3.20 (d, J=15.1 Hz, 2H), 2.83 (d, J=15.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)

MS (m/e) 517 (M⁺), 411, 383, 369, 262, 107, 91

実施例 24–26

実施例 23 で用いたベンジルブロミドの代わりに各種のアルキルハライドを出発原料として用いること以外は実施例 23 と同様の操作で以下の化合物を調製した。

【実施例 24】 1-メチルー 3, 3-ビス ((4-メチルフェニル) カルバモイルメチル) インドリン-2-オン

R_f = 0.16 (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)

NMR (DMSO-d₆)

δ 9.77 (s, 2H), 7.31–6.88 (m, 12H), 3.16 (s, 3H), 3.11 (d, J=15.1 Hz, 2H), 2.74 (d, J=15.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)

MS (m/e) 441 (M⁺), 335, 307, 186, 107

25 【実施例 25】 3, 3-ビス ((4-メチルフェニル) カルバモイルメチル) -1-(フェニルカルボニルメチル) インドリン-2-オン

R_f = 0.41 (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)

NMR (DMSO-d₆)

δ 9.91 (s, 2H), 8.14 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.73–6.86 (m, 15H), 5.35 (s, 2H), 3.30 (d, $J=16.1$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J=16.1$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)

5 MS (m/e) 545 (M^+), 439, 411, 333, 290, 107

【実施例26】 3,3-ビス((4-メチルフェニル)カルバモイルメチル)-1-(2-ピリジルメチル)インドリン-2-オン

NMR (DMSO- d_6)

10 δ 9.83 (s, 2H), 8.55 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.66–7.50 (m, 2H), 7.38–7.01 (m, 11H), 6.89 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.20 (d, $J=15.1$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J=15.1$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)

15 MS (m/e) 518 (M^+), 412, 384, 237, 107, 92

【参考例15】 (RS)-1-ベンジル-3-(エトキシカルボニルメチル)-3-ヒドロキシインドリン-2-オン

窒素雰囲気下-78°Cで1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン(2.4 mL)の乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)溶液にノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液(1.59 M, 6.4 mL)を滴下し、混合物を同温で10分攪拌した後酢酸エチル(0.976 mL)をゆっくり加えた。この反応液を-78°Cで30分攪拌してから1-ベンジリイサチン(2.00 g)の乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を加え、同温でさらに1時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し2.23 gの標題化合物を得た(収率81%)。

25

NMR (CDCl₃)

δ 7.45–6.55 (m, 9H), 4.84 (s, 2H), 4.12 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.40

(br, 1H), 1.13 (t, J=6.9 Hz, 3H)

【参考例16】(RS)-1-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

窒素雰囲気下 -78°C でパラトルイジン(0.254 g)の乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)溶液にノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液(1.59 M, 1.3 mL)を滴下し、混合物を同温で10分攪拌した。この反応液に -78°C で1-ベンジル-3-(エトキシカルボニルメチル)-3-ヒドロキシインドリン-2-オン(0.299 g)の乾燥テトラヒドロフラン(5 mL)溶液を加え、全混合物を同温でさらに30分攪拌した。反応液に水を加え、生成物をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1で溶離)で精製して0.161 gの標題化合物を得た(収率44%)。

NMR (CDCl₃)

δ 8.38 (s, 1H), 7.47-6.92 (m, 12H), 6.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.88 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J=16.0 Hz, 1H), 3.06 (d, J=14.9 Hz, 1H), 2.69 (d, J=14.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)

【実施例27】(RS)-1-ベンジル-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルオキサ)インドリン-2-オン

窒素雰囲気下室温で1-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン(0.155 g)とパラトルイソシアナート(0.097 mL)の乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)溶液に二酢酸ジブチルズ(10 mg)を加え、混合物を同温で18時間攪拌した。この反応液に水を加え、生成物をジクロルメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶離)で精製して0.178 gの標題化合物

を得た（収率 89 %）。

NMR (CDCl₃)

5 δ 9.42–9.12 (br, 1H), 7.60–6.88 (m, 17
H), 6.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J=
14.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J=14.8 Hz, 1H),
3.14 (d, J=15.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J=15
. 2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

【参考例 17】 1-ベンジル-3-(ヒドロキシイミノ) インドリン-2-オン
N-ベンジルイサチン (7.11 g) のエタノール (75 mL) 懸濁液に塩酸ヒ
10 ドロキシルアミン (3.84 g) と酢酸ナトリウム (3.84 g) の水 (500
mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。残留物を水
洗した後エタノールから再結晶して 6.11 g の標題化合物を黄色結晶として得
た（収率 81 %）。

Rf = 0.33 (クロロホルム/メタノール = 20/1) :

15 NMR (DMSO-d₆)

δ 13.51 (br, 1H), 8.00 (d, J=7.3 Hz, 1H)
, 7.39–7.26 (m, 6H), 7.10–6.96 (m, 2H
) , 4.94 (s, 2H) :

MS (m/e) 252 (M⁺), 235, 207, 91

20 【参考例 18】 (RS) - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) イン
ドリン-2-オン

イサチン (73.6 g) のエタノール (1.2 L) 懸濁液に塩酸ヒドロキシルア
ミン (64.1 g) と酢酸ナトリウム (64.1 g) の水 (500 mL) 溶液を
加えた。この混合物を室温で 30 分攪拌し、濃縮した。残留物を水洗した後エタ
25 ノールから再結晶して 51.8 g の 3-(ヒドロキシイミノ) インドリン-2-
オンを黄色結晶として得た（収率 64 %）。

Rf = 0.41 (クロロホルム/メタノール = 10/1) :

NMR (CDCl₃/DMSO-d₆)

δ 12.52 (s, 1H), 7.39–6.81 (m, 4H) :

MS (m/e) 162 (M^+), 145, 117

3-(ヒドロキシイミノ)インドリン-2-オン (4.86 g) と 5% Rh/C
(100 mg) のエタノール (300 mL) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で1日
5 間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。この残留物をジクロ
ロメタン (300 mL) に溶解し、0°C でパラトリルイソシアナート (4.1
6 mL) を加え、混合物を同温で2時間攪拌した。生成した沈澱物をろ取し、エ
タノールで洗浄して7.59 g の標題化合物を得た (収率90%)。

NMR (DMSO- d_6)

10 δ 10.30 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.27–6.7
7 (m, 9H), 4.95 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.21
(s, 3H) :

MS (m/e) 281 (M^+), 174, 148, 132, 107

【参考例19】 (RS)-3-((4-メチルベンジル) カルボニルアミノ) イ
15 ンドリン-2-オン

3-(ヒドロキシイミノ)インドリン-2-オン (4.86 g) と 5% Rh/C
(100 mg) のエタノール (300 mL) 溶液を水素雰囲気下、室温で1日間
攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。この残留物をN, N-
ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、室温でジシクロヘキシルカルボジ
20 イミド (5.15 g)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (3.83 g)、及
びパラトリル酢酸 (3.75 g) を順次加え、混合物を同温で12時間攪拌した。
生成した沈澱物をろ過し、ろ液を濃縮した。これを酢酸エチルで希釈し、希塩酸
と飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮しシリカ
25 ゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1で溶離)
で精製して1.01 g の標題化合物を得た (収率18%)。

Rf = 0.32 (クロロホルム/メタノール=20/1)

NMR (DMSO- d_6)

δ 10.39 (s, 1H), 8.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1H),

7. 21-7. 02 (m, 6H), 6. 91 (dd, $J=1. 0, 6. 3 \text{ Hz}$, 1H), 6. 79 (d, $J=6. 3 \text{ Hz}$, 1H), 5. 08 (d, $J=8. 3 \text{ Hz}$, 1H), 3. 44 (s, 2H), 2. 27 (s, 3H)

5 MS (m/e) 280 (M^+) 262, 148, 132, 105

【参考例20】(RS)-1-ベンジル-3-(メチルカルボニルアミノ)インドリン-2-オン

1-ベンジル-3-(ヒドロキシイミノ)インドリン-2-オン (2. 52 g) と5% Rh/C (100 mg) のメタノール (200 mL) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。この
10 残留物をジクロルメタン (200 mL) に溶解し、室温でトリエチルアミン (2. 79 mL) 及び塩化アセチル (0. 85 mL) を順次加え、混合物を同温で1時間攪拌した。反応液を希塩酸と飽和重曹水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮した。残留物をクロロホルム-ヘキサンから再結晶して1.
15 28 g の標題化合物を得た (収率45%)。

Rf = 0. 30 (クロロホルム/メタノール = 20/1)

NMR (DMSO- d_6)

δ 8. 79 (d, $J=7. 8 \text{ Hz}$, 1H), 7. 41-7. 13 (m, 7H), 6. 98 (dd, $J=6. 8, 7. 8 \text{ Hz}$, 1H), 6. 7
20 6 (d, $J=7. 3 \text{ Hz}$, 1H), 5. 22 (d, $J=7. 8 \text{ Hz}$, 1H), 4. 97 (d, $J=15. 8 \text{ Hz}$, 1H), 4. 81 (d, $J=15. 8 \text{ Hz}$, 1H), 1. 92 (s, 3H)

【参考例21】1-(2, 2-ジエトキシエチル)-イサチン

窒素気流気下、乾燥ジメチルスルホキシド (200 mL) 中に懸濁したカリウム-tert-ブトキシド (25. 4 g) に10°Cでイサチン (31. 8 g) の
25 乾燥ジメチルスルホキシド (300 mL) 溶液を滴下した。混合物を同温で30分攪拌した後、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (39 mL) を加えさらに70°Cで6時間攪拌した。反応液を希塩酸中に注ぎエーテルで抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥、濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチル＝20／1）で精製し31.4 gの標題化合物を赤色粉末として得た（収率55％）。

$R_f = 0.83$ （クロロホルム／メタノール＝20／1）

5 NMR (CDCl₃)

δ 7.75–6.95 (m, 4H), 4.71 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 3.89–3.40 (m, 6H), 1.16 (t, $J = 7$ Hz, 6H)

10 【実施例28】 (RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–(N'–(4–メチルフェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

1–(2, 2–ジエトキシエチル)–イサチン (11.1 g) のエタノール (100 mL) 懸濁液に塩酸ヒドロキシルアミン (5.38 g) と酢酸ナトリウム (5.38 g) の水 (40 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物にクロロホルムを加え食塩水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮した後酢酸エチルから再結晶して7.10 gの1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–(ヒドロキシイミノ)インドリン–2–オンを黄色結晶として得た（収率61％）。

$R_f = 0.32$ （クロロホルム／メタノール＝20／1）：

NMR (CDCl₃/DMSO–d₆)

20 δ 12.85 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39–7.31 (m, 1H), 7.08–7.01 (m, 2H), 4.70 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.82–3.43 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H)

25 1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–(ヒドロキシイミノ)インドリン–2–オン (30.0 g) と5% Rh/C (200 mg) のエタノール (1.5 L) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。この残留物をジクロルメタン (600 mL) に溶解し、0°Cで

パラトリルイソシアナート (15.0 mL) のジクロルメタン (200 mL) 溶液を加え、混合物を同温で1時間攪拌した後濃縮した。この粗成物をエーテルで洗淨して30.8 gの標題化合物を白色粉末として得た (収率72%)。

NMR (DMSO- d_6)

5 δ 8.63 (s, 1H), 7.33-7.16 (m, 4H), 7.12
 -6.87 (m, 5H), 5.05 (d, $J=7.4$ Hz, 1H),
 4.77-4.63 (m, 1H), 3.84 (dd, $J=5.7, 1$
 4.6 Hz, 1H), 3.77-3.40 (m, 5H), 2.22
 (s, 3H), 1.08 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.06
 10 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

実施例29-32

実施例28で用いた1-(2,2-ジエトキシエチル)-イサチンの代わりに各種のイサチン誘導体を出発原料として用いること以外は実施例28と同様の操作で以下の化合物を調製した。

15 **【実施例29】** (RS)-1-ベンジル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (DMSO- d_6)

δ 8.70 (s, 1H), 7.39-7.00 (m, 13H), 6.7
 8 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=7.3$ Hz,
 20 1H), 4.90 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)

MS (m/e) 371 (M^+), 238, 147, 107, 91

【実施例30】 (RS)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1-フェニルインドリン-2-オン

NMR (DMSO- d_6)

25 δ 8.76 (s, 1H), 7.61-6.99 (m, 13H), 6.7
 1 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J=7.3$ Hz,
 1H), 2.22 (s, 3H)

MS (m/e) 357 (M^+), 250, 223, 194, 180, 106

【実施例31】 (RS) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 5-メチル-3-
- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 8.62 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.
 .06-6.86 (m, 6H), 5.03 (d, J=7.8Hz, 1
 H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.81 (dd, J=5.
 4, 14.2Hz, 1H), 3.72-3.29 (m, 5H), 2.
 27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.07 (t, J=6.
 8Hz, 3H), 1.06 (t, J=6.8Hz, 3H)

10 MS (m/e) 411 (M⁺), 365, 232, 103

【実施例32】 (RS) - 5-ブロモ-1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3-
- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

15 δ 8.74 (s, 1H), 7.48-7.15 (m, 4H), 7.10
 -6.88 (m, 4H), 5.03 (d, J=7.4Hz, 1H),
 4.72-4.60 (m, 1H), 3.90-3.37 (m, 6H)
 , 2.21 (s, 3H), 1.07 (t, J=6.4Hz, 6H)

実施例33-41

20 実施例28で用いたパラトリルイソシアナートの代わりに各種のイソシアナートを
を反応剤として用いること以外は実施例28と同様の操作で以下の化合物を調製
した。

【実施例33】 (RS) - 3 - (N' - (4-クロルフェニル) ウレイド) - 1-
- (2, 2-ジエトキシエチル) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

25 δ 8.97 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.4Hz, 2H), 7.
 .29-6.96 (m, 7H), 5.06 (d, J=7.3Hz, 1
 H), 4.72-4.67 (m, 1H), 3.84 (dd, J=5.
 4, 14.1Hz, 1H), 3.70-3.41 (m, 5H), 1.

13-1. 03 (m, 6H)

MS (m/e) 419, 417 (M⁺), 374, 371, 153, 103

【実施例3.4】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

5 NMR (CDCl₃)

δ 7.37 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26-7.01 (m, 6H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.19 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 3.91 (dd, J=5.4, 14.6Hz, 1H), 3.74-3.43 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 1.65-1.12 (m, 6H)

MS (m/e) 413 (M⁺), 367, 218, 103

【実施例3.5】 (RS)-3-(N'-シクロヘキシルウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)インドリン-2-オン

15 NMR (CDCl₃)

δ 7.39 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.27 (dd, J=7.3, 7.8Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 5.18-5.05 (m, 3H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.92 (dd, J=5.4, 14.1Hz, 1H), 3.80-3.42 (m, 6H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.78-1.51 (m, 4H), 1.48-1.02 (m, 10H)

MS (m/e) 389 (M⁺), 343, 218, 103

【実施例3.6】 (RS)-3-(N'-(2-クロロフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)インドリン-2-オン

25 NMR (CDCl₃-DMSO-d₆)

δ 8.25 (dd, J=1.5, 6.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.41-7.00 (m, 6H), 6.91 (dt, J=1.5, 7.8Hz, 1H)

, 5.23 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 4.75–4.69 (m, 1H), 3.95 (dd, $J=5.4, 14.1\text{ Hz}$, 1H), 3.82–3.42 (m, 5H), 1.16 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.15 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)

5 MS (m/e) 419, 417 (M^+), 373, 371, 103

【実施例37】(RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–(N'–(4–フルオロフェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

NMR (DMSO– d_6)

10 δ 8.81 (s, 1H), 7.42–6.95 (m, 9H), 5.07 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 4.70 (dd, $J=3.4\text{ Hz}$, 5.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, $J=5.4, 14.1\text{ Hz}$, 1H), 3.74–3.34 (m, 5H), 1.074 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.067 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)

MS (m/e) 401 (M^+), 355, 218, 202, 146, 103,

15 75

【実施例38】(RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–(N'–フェニルウレイド)インドリン–2–オン

NMR (DMSO– d_6)

20 δ 8.78 (s, 1H), 7.39–6.86 (m, 10H), 5.07 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 4.70 (dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 5.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, $J=5.4, 14.1\text{ Hz}$, 1H), 3.70–3.41 (m, 5H), 1.07 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.06 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)

MS (m/e) 383 (M^+), 337, 202, 174, 119, 103,

25 75

【実施例39】(RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–(N'–(3–メトキシフェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

NMR (CDCl₃)

δ 7.65 (s, 1H), 7.40–7.00 (m, 6H), 6.79
 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=2.4, 8.3$
 Hz, 1H), 6.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.17
 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J=5.4, 5.9$
 Hz, 1H), 3.92 (dd, $J=5.4, 14.1$ Hz, 1H
), 3.79–3.45 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 1.
 14 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.3$ Hz
 , 3H)

MS (m/e) 413 (M^+), 367, 218, 202, 174, 103,
 75

【実施例40】 (RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–(N'–エ
 チルウレイド) インドリン–2–オン

NMR (CDCl₃)

δ 7.40–7.01 (m, 4H), 5.26–5.16 (m, 3H)
 , 4.68 (dd, $J=5.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.91
 (dd, $J=5.4, 14.6$ Hz, 1H), 3.77–3.65
 (m, 3H), 3.56–3.45 (m, 2H), 3.30–3.1
 7 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.14
 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.3$ Hz, 3
 H)

MS (m/e) 335 (M^+), 289, 218, 189, 146, 131,
 117, 103, 75

【実施例41】 (RS)–3–(N'–(4–エトキシカルボニルフェニル)ウ
 レイド)–1–(2, 2–ジエトキシエチル) インドリン–2–オン

NMR (CDCl₃)

δ 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7
 .41–7.06 (m, 6H), 6.36 (br, 1H), 5.15
 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J=4.9, 4.$

9 Hz, 1H), 4.31 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.99
 (dd, $J=4.9, 14.1$ Hz, 1H), 3.86–3.48
 (m, 5H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.15
 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=6.8$ Hz, 3
 5 H)

【参考例22】 3-(ベンジロキシイミノ)-7-メチルインドリン-2-オン
 7-メチルーイサチン (4.91 g) のエタノール (100 mL) 懸濁液に室温
 で塩酸O-ベンジルヒドロキシルアミン (5.59 g) と酢酸ナトリウム (3.
 29 g) の水 (40 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、濃
 10 縮した。残留物をクロロホルムで希釈し水洗した。この有機層を無水硫酸ナトリ
 ウム上で乾燥、濃縮して得られた粗生成物をベンゼンから再結晶して5.40 g
 の標題化合物を得た (収率68%)。

$R_f = 0.46$ (クロロホルム/メタノール=10/1)

NMR (DMSO- d_6)

15 δ 10.81 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H),
 7.43–7.34 (m, 5H), 7.20 (d, $J=7.8$ Hz,
 1H), 6.93 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2
 H), 2.19 (s, 3H)

MS (m/e) 266 (M^+), 249, 131, 91

20 【参考例23】 (RS)-7-メチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウ
 レイド) インドリン-2-オン

3-(ベンジロキシイミノ)-7-メチルインドリン-2-オン (1.30 g)
 と5%パラジウム炭素 (50 mg) のメタノール (500 mL) 懸濁液を水素雰
 囲気下、室温で2日間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。
 25 この残留物をジクロルメタン (20 mL) に溶解し、0°Cでパラトリルイソシ
 アナート (0.67 g) を加え、混合物を同温で2時間攪拌した。反応液を濃縮
 し、エーテルで洗浄して1.00 gの標題化合物を得た (収率69%)。

$R_f = 0.51$ (ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

NMR (DMSO- d_6)

δ 10.36 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.31-6.79 (m, 8H), 4.96 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

5 MS (m/e) 295 (M^+), 188, 162, 107

【実施例42】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

イサチン(5.0g)のエタノール(200mL)懸濁液に室温で塩酸O-ベン
 10 ジルヒドロキシルアミン(9.75g)と酢酸ナトリウム(4.18g)の水(50mL)溶液を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し水洗した。この有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮して得られた粗生成物をエタノールから再結晶して6.06gの3-(ベンジロキシイミノ)インドリン-2-オンを黄色結晶として得た(収率71%)。

$R_f=0.49$ (ジクロルメタン/メタノール=100/3)

15 NMR (CDCl₃)

δ 9.70-9.40 (br, 1H), 7.85 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.50-6.70 (m, 3H), 7.34 (s, 5H), 5.46 (s, 2H)

窒素気流下、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中に懸濁した水素化ナ
 20 トリウム(60%、0.35g)に0°Cで3-(ベンジロキシイミノ)インドリン-2-オン(2.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液を滴下した。この混合物を室温で1時間攪拌した後、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(1.40mL)を加え70°Cに加熱しさらに12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄した。有
 25 機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した後この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/1で溶離)で精製して2.20gの3-(ベンジロキシイミノ)-1-(2,2-ジエトキシエチル)インドリン-2-オンを得た(収率76%)。

Rf = 0.27 (ジクロロメタン/メタノール = 100/1)

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.00–7.80 (m, 1H), 7.60–6.80 (m, 3H)
 , 7.38 (s, 5H), 5.51 (s, 2H), 4.71 (t, J
 = 5.4 Hz, 1H), 4.00–3.20 (m, 6H), 1.14
 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

3-(ベンジロキシイミノ)-1-(2,2-ジエトキシエチル)インドリン-
 2-オン (2.20 g) と 5%パラジウム炭素 (100 mg) のメタノール (5
 0 mL) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。反応液をセライトでろ
 10 過し、ろ液を濃縮した。この残留物をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、0
 °C でメタトリルイソシアナート (0.89 mL) を加え、混合物を室温で2時
 間攪拌した。反応液を濃縮し、エーテルから再結晶して1.13 g の標題化合物
 を得た (収率 47%)。

Rf = 0.14 (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)

15 NMR (CDCl₃)

 δ 8.69 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.29–6.94
 (m, 7H), 6.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.05
 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 4.4, 5.
 4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 5.4, 14.1 Hz, 1H)
 20), 3.70–3.29 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.
 074 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.067 (t, J = 6.8
 Hz, 3H)

【実施例 43】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-5-フルオロ-
 3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン
 25 実施例 42 で用いたイサチンの代わりに 5-フルオロイサチンを出発原料として
 用いること以外は実施例 42 と同様の操作で標題化合物を調製した。

NMR (CDCl₃)

 δ 7.20–6.82 (m, 8H), 6.10 (d, J = 6.9 Hz,

1 H), 5.09 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H), 4.71–4.66 (m, 1 H), 4.02–3.64 (m, 6 H), 2.25 (s, 3 H), 1.17–1.09 (m, 6 H)

【実施例 44】 (RS)–1–(2, 2–エトキシエチル)–5–メトキシ–3–(N'–(4–メチルフェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

実施例 42 で用いたイサチンの代わりに 5–メトキシイサチンを出発原料として用いること以外は実施例 42 と同様の操作で標題化合物を調製した。

NMR (CDCl₃)

10 δ 7.46 (br, 1 H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.11–6.93 (m, 4 H), 6.78 (dd, $J=2.6, 8.2$ Hz, 1 H), 5.97 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H), 5.14 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H), 4.69–4.64 (m, 1 H), 3.90 (dd, $J=5.3, 14.2$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.74–3.64 (m, 3 H), 3.54–3.42 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.16–1.10 (m, 6 H)

実施例 45–52

20 実施例 42 で用いたパラトリルイソシアナートの代わりに各種のイソシアナートを反応剤として用いること以外は実施例 42 と同様の操作で以下の化合物を調製した。

【実施例 45】 (RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–(N'–(2–メチルフェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

NMR (DMSO–d₆)

25 δ 7.91 (s, 1 H), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.37–6.84 (m, 8 H), 5.12 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 4.70 (dd, $J=5.4, 5.4$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J=5.4, 14.6$ Hz, 1 H), 3.70–3.26 (m, 5 H), 2.20 (s, 3 H), 1.07 (t, $J=7.3$

Hz, 3H), 1.06 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【実施例46】(RS)-3-(N'-(3-クロルフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 9.03 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30-6.89
 (m, 8H), 5.06 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.70
 (dd, J=3.4, 5.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=5
 .4, 14.6 Hz, 1H), 3.71-3.30 (m, 5H), 1
 .09 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.08 (t, J=7.3 H
 10 z, 3H)

【実施例47】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(2-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

15 δ 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7
 .67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30-6.76 (m, 7
 H), 5.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J
 =4.9, 5.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88-
 3.29 (m, 6H), 1.08 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1
 .07 (t, J=6.8 Hz, 3H)

20 【実施例48】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-
 ーニトロフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

25 δ 9.61 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7
 .61 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.34-6.97 (m, 5
 H), 5.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.70 (dd, J
 =2.9, 5.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=5.4, 14
 .1 Hz, 1H), 3.71-3.42 (m, 5H), 1.08 (t
 , J=7.3 Hz, 6H)

【実施例49】 (RS) - 3 - (N' - (4-シアノフェニル) ウレイド) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 9.36 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 5H), 7.30
-7.21 (m, 2H), 7.09-6.96 (m, 2H), 5.09
(d, 7.3Hz, 1H), 4.70 (dd, J=3.4, 5.4
Hz, 1H), 3.86 (dd, J=5.4, 14.1Hz, 1H)
, 3.71-3.41 (m, 5H), 1.08 (t, J=7.3Hz
, 3H), 1.07 (t, J=7.3Hz, 3H)

10 【実施例50】 (RS) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (3-トリフルオロメチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

15 δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39-7.03
(m, 7H), 6.62 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.06
(d, J=6.8Hz, 1H), 4.73 (dd, J=4.9, 4.9
Hz, 1H), 3.98-3.46 (m, 6H), 1.14 (t,
J=6.8Hz, 3H), 1.13 (t, J=6.8Hz, 3H)

【実施例51】 (RS) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (3-フルオロフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

20 NMR (DMSO-d₆)

25 δ 9.05 (s, 1H), 7.42-6.96 (m, 8H), 6.68
(dt, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 5.07 (d, J=7.8
Hz, 1H), 4.70 (dd, J=4.9, 5.4Hz, 1H)
, 3.85 (dd, J=5.4, 14.1Hz, 1H), 3.70-
3.30 (m, 5H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.
.06 (t, J=7.3Hz, 3H)

【実施例52】 (RS) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (4-トリフルオロメチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

Rf = 0.28 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 9.26 (s, 1H), 7.61-6.97 (m, 9H), 5.09
 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 4.9, 5.
 4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 5.4, 14.1 Hz, 1H
), 3.74-3.42 (m, 5H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz,
 6H)

10 【実施例53】 (RS)-1,3-ビス(エトキシカルボニルメチル)-3-(N'
 - (4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (53a) 及び (R
 S)-3-(エトキシカルボニルメチル)-3-(N' - (4-メチルフェニル)
 ウレイド)インドリン-2-オン (53b)

15 (RS)-3-(N' - (4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オ
 ン (2.81 g) の乾燥ジメチルスルホキシド (80 mL) 溶液にカリウム-*tert*-
 ーブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液 (1M, 10 mL) を窒素
 雰囲気下室温で加え、この混合物を1時間攪拌後ブromo酢酸エチル (1.11 m
 L) を滴下した。この反応液を同温で1時間攪拌した後、食塩水で処理しエーテ
 ルで抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥、濃縮し残留物をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 40/1 で溶
 離) で精製して0.68 g (収率15%) の (RS)-1,3-ビス(エトキシ
 20 カルボニルメチル)-3-(N' - (4-メチルフェニル)ウレイド)インドリ
 ン-2-オン;

Rf = 0.57 (クロロホルム/メタノール = 20/1)

NMR (DMSO-d₆)

25 δ 8.97 (s, 1H), 7.24-6.94 (m, 9H), 4.59
 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 16.1 Hz
 , 1H), 4.17-4.00 (m, 4H), 2.89 (d, J = 1
 5.1 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2
 .18 (s, 3H), 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.

11 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)

MS (m/e) 453 (M^+), 408, 346, 320, 233, 107

及び1.64 g (収率45%)の(RS)-3-(エトキシカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン;

5 Rf=0.22 (クロロホルム/メタノール=20/1)を得た。

NMR (DMSO- d_6)

10 δ 10.39 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.24-6.77 (m, 9H), 3.99 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.84 (d, $J = 14.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.63 (d, $J = 14.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)

MS (m/e) 367 (M^+), 321, 206, 133, 107

【実施例54】(RS)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1,3-ビス(フェニルカルボニルメチル)インドリン-2-オン(54a)及び(RS)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-3-(フェニルカルボニルメチル)インドリン-2-オン(54b)

実施例53で用いたプロモ酢酸エチルの代わりに2-プロモアセトフェノン反応剤として用いること以外は実施例53と同様の操作で2種の標題化合物を調製した。

20 (RS)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1,3-ビス(フェニルカルボニルメチル)インドリン-2-オン;

Rf=0.73 (クロロホルム/メタノール=20/1)

NMR (DMSO- d_6)

25 δ 9.01 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.67-6.88 (m, 15H), 5.37 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 15.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J = 15.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.19 (s, 3H)

MS (m/e) 517 (M⁺), 410, 367, 262, 150, 105

(RS) - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) - 3 - (フェニルカルボニルメチル) インドリン-2-オン (54b) ;

Rf = 0.33 (クロロホルム/メタノール = 20/1)

5 NMR (DMSO-d₆)

δ 10.41 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.65-7.44 (m, 3H), 7.30-6.77 (m, 9H), 3.68 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H)

10 MS (m/e) 399 (M⁺), 381, 338, 266, 249, 107

【実施例55】 (RS) - 3 - (ヒドロキシカルボニルメチル) - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

(RS) - 3 - (エトキシカルボニルメチル) - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン (0.35 g) のエタノール (10 mL)

15 溶液に室温で水酸化カリウム (85%, 300 mg) の水溶液 (2 mL) を加え、混合物を4時間攪拌し濃縮した。残留物を水で希釈しクロロホルムで洗浄した後、これに2N塩酸を加えることによりpHを3に調節した。生成した不溶物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥後、濃縮した。この粗生成物をイソプロパノールから再結晶して0.088 gの標題化合物を得た (収率27%)。

Rf = 0.16 (クロロホルム/メタノール = 2/1)

NMR (DMSO-d₆)

25 δ 12.70 (br, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.26-6.75 (m, 9H), 2.77 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H)

MS (m/e) 339 (M⁺), 321, 160, 133, 107

【実施例56】 (RS) - 1, 3-ビス (ヒドロキシカルボニルメチル) - 3 -

(N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン
 実施例55で用いた(RS)-3-(エトキシカルボニルメチル)-3-(N'
 - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オンの代わりに(RS)
 -1, 3-ビス(エトキシカルボニルメチル)-3-(N' - (4-メチルフェ
 5 ニル) ウレイド) インドリン-2-オンを出発原料として用いること以外は実施
 例55と同様の操作で標題化合物を得た(収率75%)。

Rf = 0.17 (クロロホルム/メタノール = 1/1)

NMR (DMSO-d₆)

δ 12.71 (br, 2H), 9.07 (s, 1H), 7.31-6.
 10 93 (m, 9H), 4.42 (d, J=17.5 Hz, 1H), 4.
 37 (d, J=17.5 Hz, 1H), 2.82 (d, J=14.9
 Hz, 1H), 2.37 (d, J=14.9 Hz, 1H), 2.18
 (s, 3H)

MS (m/e) 379 (M⁺-18), 335, 133, 107

15 【実施例57】 (RS)-3-(4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル
 -3-(N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン
 (RS)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-3-(N' - (4-メチルフェ
 ニル) ウレイド) インドリン-2-オン(0.150 g)とジシクロヘキシルカ
 ルボジイミド(0.103 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶
 20 液に1-ヒドロキシベンズトリアゾール(0.074 g)とパラトルイジン(0.
 052 g)を連続的に加え、この混合物を室温で18時間攪拌し、濃縮した。残
 留物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸と飽和重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナ
 トリウム上で乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (クロロホルム/メタノール=20/1で溶離)で精製し0.083 gの標題化
 25 合物を白色粉末として得た(収率44%)。

Rf = 0.11 (クロロホルム/メタノール = 20/1)

NMR (DMSO-d₆)

δ 10.37 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.15 (s, 1

H), 8.29 (s, 1H), 7.51-6.80 (m, 12H),
 2.75 (d, J=14.1Hz, 1H), 2.50 (d, J=14
 .1Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

MS (m/e) 428 (M⁺), 410, 321, 295, 147, 133,

5 107

実施例58-59

実施例57で用いたパラトルイジンの代わりに各種のアミンを出発原料として用
 いること以外は実施例57と同様の操作で以下に示す化合物を調製した。

【実施例58】 (RS)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-3-
 10 -(N-(N'-メチルピペラジニル)カルボニルメチル)インドリン-2-オン
 ン

NMR (CDCl₃)

δ 9.12 (br, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.1
 5 (m, 2H), 7.15-6.70 (m, 7H), 3.60 (br
 15 , 2H), 3.30-2.95 (m, 2H), 2.98 (d, J=1
 4.5Hz, 1H), 2.75 (d, J=14.5Hz, 1H), 2
 .57-1.80 (br, 7H), 2.22 (s, 3H)

【実施例59】 (RS)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-3-
 -(N-ピペリジル)カルボニルメチル)インドリン-2-オン

20 NMR (DMSO-d₆)

δ 10.31 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.45 (s, 1
 H), 7.40-7.05 (m, 4H), 7.05-6.74 (m,
 4H), 3.48 (br, 2H), 3.27-3.00 (br, 2H
), 2.71 (d, J=15.1Hz, 1H), 2.64 (d, J=
 25 15.1Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.70-1.12
 (br, 6H)

【参考例24】 (RS)-3-(エトキシカルボニルメチル)-3-((4-メ
 チルベンジル)カルボニルアミノ)インドリン-2-オン

(RS)-3-((4-メチルベンジル)カルボニルアミノ)インドリン-2-オン (0.72 g) の乾燥ジメチルスルホキシド (20 mL) 溶液にカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液 (1M, 3 mL) を窒素雰囲気下室温で加え、この混合物を30分攪拌後ブロモ酢酸エチル (0.37 mL) を滴下した。この反応液を同温で30分攪拌した後、食塩水で処理しエーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1で溶離) で精製して0.30 gの標題化合物を得た (収率32%)。

Rf=0.36 (クロロホルム/メタノール=20/1)

10 NMR (DMSO-d₆)

δ 10.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.16-7.05 (m, 6H), 6.88-6.71 (m, 2H), 3.82 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.40 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.32 (d, J=12.7 Hz, 1H), 2.95 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.74 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.96 (t, J=6.8 Hz, 3H)

MS (m/e) 366 (M⁺), 322, 233, 218, 146, 132, 105

20 【参考例25】 (RS)-1-ベンジル-3-エトキシカルボニルメチル-3-(メチルカルボニルアミノ)インドリン-2-オン

(RS)-1-ベンジル-3-(メチルカルボニルアミノ)インドリン-2-オン (0.84 g) の乾燥ジメチルスルホキシド (15 mL) 溶液にカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液 (1M, 3 mL) を窒素雰囲気下室温で加え、この混合物を10分攪拌後ブロモ酢酸エチル (1.11 mL) を滴下した。この反応液を同温で30分攪拌した後、食塩水中に注ぎエーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=3/1で溶離) で精製して0.83 g (収率76%) の標題化合物を無色油状物として得た。

Rf = 0.21 (クロロホルム/酢酸エチル = 5/1)

NMR (CDCl₃)

δ 7.58 (s, 1H), 7.43–7.11 (m, 7H), 6.96
(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1
5 H), 5.02 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J
= 16.1 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H),
2.99 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15
. 1 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.
3 Hz, 3H)

10 MS (m/e) 366 (M⁺), 307, 278, 238, 91

【実施例60】 (RS)–3–((4–メチルベンジル)カルボニルアミノ)–
3–((4–メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン–2–オン
(RS)–3–(エトキシカルボニルメチル)–3–((4–メチルベンジル)
カルボニルアミノ)インドリン–2–オン (0.29 g) のエタノール (10 m
15 L) 溶液に室温で水酸化カリウム (85%, 0.16 g) の水溶液 (2 mL) を
加え、混合物を4時間攪拌し濃縮した。残留物を水で希釈しクロロホルムで洗浄
した後、これに2N塩酸を加えることによりpHを2に調節した。生成した不溶
物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥後濃縮して、(RS)
–3–(ヒドロキシカルボニルメチル)–3–((4–メチルベンジル)カルボ
20 ニルアミノ)インドリン–2–オンを得た。

Rf = 0.24 (クロロホルム/メタノール = 2/1)

NMR (DMSO–d₆)

δ 12.32 (br, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.59 (s
, 1H), 7.19–7.05 (m, 6H), 6.88–6.71
25 (m, 2H), 3.40 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.28
(d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 15.1 Hz
, 1H), 2.62 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.23 (s
, 3H)

MS (m/e) 338 (M⁺), 294, 205, 146, 132, 105

前記操作で得られた(RS)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-3-(4-メチルベンジル)カルボニルアミノ)インドリン-2-オンをN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かし、ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.248g)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(0.184g)、及びパラトルイジン(0.128g)を順次加え、この混合物を室温で12時間攪拌し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1で溶離)で精製し0.273gの標題化合物を白色粉末として得た(収率81%)。

R_f=0.28(クロロホルム/メタノール=20/1)

NMR(DMSO-d₆)

δ 10.36(s, 1H), 9.81(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.31(d, J=8.3Hz, 2H), 7.14-7.04(m, 8H), 6.85-6.73(m, 2H), 3.45(d, J=15.2Hz, 1H), 3.35(d, J=15.2Hz, 1H), 2.86(d, J=14.1Hz, 1H), 2.58(d, J=14.1Hz, 1H), 2.26(s, 3H), 2.23(s, 3H)

MS (m/e) 427 (M⁺), 322, 293, 279, 172, 149, 107

【実施例61】(RS)-1-ベンジル-3-メチルカルボニルアミノ-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

実施例60で用いた(RS)-3-(エトキシカルボニルメチル)-3-(4-メチルベンジル)カルボニルアミノ)インドリン-2-オンの代わりに(RS)-1-ベンジル-3-エトキシカルボニルメチル-3-(メチルカルボニルアミノ)インドリン-2-オンを出発原料として用いること以外は実施例60と同様の操作で標題化合物を調製した。

R_f=0.43(クロロホルム/メタノール=10/1)

NMR (CDCl₃)

δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42-7.12
(m, 11H), 6.95 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.67
(d, J=7.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.04
5 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25
(d, J=14.1 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H)

MS (m/e) 427 (M⁺) 293, 262, 237, 107, 91

【実施例62】 (RS)-1-ベンジル-3-((4-メチルフェニル)アミノ
カルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリ
10 ン-2-オン
(RS)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェ
ニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.404 g) の乾燥ジメチルスルホ
キシド (20 mL) 溶液に水素化ナトリウムの乾燥ジメチルスルホキシド溶液 (1
M, 2.5 mL) を窒素雰囲気下室温で加え、この混合物を15分攪拌後ベンジ
15 ルブロミド (0.19 mL) を加えた。この反応液を同温で30分攪拌した後、
食塩水中に注ぎエーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウム上で乾
燥し濃縮することにより、(RS)-1-ベンジル-3-(ヒドロキシカルボ
ニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-
オンを得た。

20 R_f = 0.41 (クロロホルム/メタノール = 2/1)
(RS)-1-ベンジル-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-3-(N'-(
4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンを乾燥N,N-ジメチ
ルホルムアミド (15 mL) に溶かし、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.
080 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL)、1-エチル-3-(3
25 -ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (0.111 g)、パラト
ルイジン (0.065 g) を順次加えた。混合物を6時間攪拌し、濃縮した。残
留物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸と飽和重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナ
トリウム上で乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム/酢酸エチル=4/1で溶離)で精製し0.350gの標題化合物を白色粉末として得た(収率57%)。

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 9.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)
), 7.53-6.70 (m, 17H), 4.94 (s, 2H), 2
 .90 (d, J=14.8Hz, 1H), 2.57 (d, J=14.
 8Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

実施例63-70

10 実施例62で用いたベンジルブロミドの代わりに各種のアルキルハライドを出発原料として用いること以外は実施例62と同様の操作で以下に示す化合物を調製した。

【実施例63】 (RS)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1-(フェニルカルボニルメチル)インドリン-2-オン

15 NMR (DMSO-d₆)

 δ 10.18 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1
 H), 7.85-6.80 (m, 17H), 5.57 (d, J=8.
 6Hz, 1H), 5.36 (d, J=8.6Hz, 1H), 2.90
 (d, J=15.4Hz, 1H), 2.65 (d, J=15.4Hz
20 , 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

【実施例64】 (RS)-1-(エトキシカルボニルメチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

25 δ 10.08 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.74 (s, 1
 H), 7.46 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.40-6.88
 (m, 10H), 4.78-4.46 (m, 2H), 4.16 (q,
 J=7.2Hz, 2H), 2.90 (d, J=14.8Hz, 1H)

, 2.57 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H)
 , 2.18 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)

【実施例65】 (RS)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1-(2-ピリジルメチル)インドリン-2-オン

NMR (DMSO- d_6)

δ 9.96 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.30 (s, 1H)
), 7.80-6.70 (m, 16H), 5.00 (s, 2H), 2.
 86 (d, $J=14.3\text{ Hz}$, 1H), 2.59 (d, $J=14.$
 10 3Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

【実施例66】 (RS)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1-(2-フェニルエチル)インドリン-2-オン

NMR (DMSO- d_6)

15 δ 9.90 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)
), 7.45-6.85 (m, 17H), 4.98-4.77 (br,
 , 2H), 2.99-2.80 (br, 2H), 2.81 (d, $J=$
 14.2Hz, 1H), 2.48 (d, $J=14.2\text{ Hz}$, 1H),
 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

20 【実施例67】 (RS)-1-メチル-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (DMSO- d_6)

25 δ 9.88 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.54 (s, 1H)
), 7.39 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.31-6.95
 (m, 10H), 3.17 (s, 3H), 2.80 (d, $J=14.$
 6Hz, 1H), 2.52 (d, $J=14.6\text{ Hz}$, 1H), 2.2
 5 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

【実施例68】 (RS) -3- ((4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル) -3- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) -1- (4-ピリジルメチル) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 9.92 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.51 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J=9.8 Hz, 2H), 7.28-6.86 (m, 9H), 6.75 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.03 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.93 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.90 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

【実施例69】 (RS) -1- (メトキシメチル) -3- ((4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル) -3- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

20 δ 9.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.45-6.86 (m, 10H), 5.11 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.84 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.56 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

【実施例70】 (RS) -3- ((4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル) -3- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) -1- (2, 2-ジ-n-プロピルエチル) インドリン-2-オン

25 NMR (CDCl₃)

δ 8.62 (s, 1H), 7.40-6.78 (m, 14H), 3.71 (dd, J=7.4, 13.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=6.9, 13.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J=14.3 Hz

, 1H), 2.62 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.93 (br, 1H), 1.50–1.10 (br, 8H), 0.98–0.70 (br, 6H)

【実施例71】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.397 g) の乾燥ジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液にカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液 (1M, 1 mL) を窒素雰囲気下室温で加え、この混合物を30分攪拌後N-パラトリル-2-ブロモアセトアミド (0.228 g) の乾燥ジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液を滴下した。この反応液を同温で30分攪拌し、食塩水中に注ぎエーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶離) で精製して0.35 gの標題化合物を得た (収率65%)。Rf=0.21 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

NMR (CDCl₃)

δ 8.33 (s, 1H), 7.33–6.91 (m, 14H), 4.77 (dd, $J=4.4, 5.6$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J=5.6, 14.1$ Hz, 1H), 3.82–3.48 (m, 5H), 2.97 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.16 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)

MS (m/e) 544 (M⁺), 498, 437, 365, 103, 75

【実施例72】(RS)-7-メチル-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

実施例 71 で用いた (RS) - 1 - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (4 - メチルフェニル) ウレイド) インドリン - 2 - オンの代わりに 7 - メチル - 3 - (N' - (4 - メチルフェニル) ウレイド) インドリン - 2 - オンを出発原料として用いること以外は実施例 71 と同様の操作で標題化合物を調製した

5 (収率 30%)。

Rf = 0.21 (クロロホルム/メタノール = 20/1)

NMR (CDCl₃)

δ 9.10 (br, 1H), 8.61 (br, 1H), 7.42 (br, 1H), 7.26 - 6.73 (m, 12H), 3.06 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)

MS (m/e) 442 (M⁺), 424, 381, 335, 161, 107

【実施例 73】 (RS) - 3 - ((4 - メチルフェニル) アミノカルボニルメチル) - 3 - (N' - (4 - メチルフェニル) ウレイド) - 1 - フェニルインドリン - 2 - オン

実施例 71 で用いた (RS) - 1 - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (4 - メチルフェニル) ウレイド) インドリン - 2 - オンの代わりに 3 - (N' - (4 - メチルフェニル) ウレイド) - 1 - フェニルインドリン - 2 - オンを出発原料として用いること以外は実施例 71 と同様の操作で標題化合物を調製した (収率 57%)。

Rf = 0.40 (クロロホルム/メタノール = 20/1)

NMR (DMSO - d₆)

δ 9.97 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.63 - 6.95 (m, 17H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

MS (m/e) 504 (M⁺), 397, 365, 224, 132, 107

実施例 74 - 77

実施例 71 で用いた (RS) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オンの 5 位に各種置換基のついた化合物を出発原料として用いること以外は実施例 71 と同様の操作で以下に示す化合物を調製した。

- 5 【実施例 74】 (RS) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 5-メチル-3 - ((4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル) - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

10 δ 8.25 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.
 . 11-6.93 (m, 10H), 6.84 (s, 1H), 4.78
 (dd, J=4.4, 5.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=5.
 . 9, 14.6 Hz, 1H), 3.81-3.54 (m, 5H), 2.
 . 94 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.54 (d, J=14.
 6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.
 15 . 23 (s, 3H), 1.17 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.
 12 (t, J=6.8 Hz, 3H)

MS (m/e) 558 (M⁺), 512, 451, 406, 379, 306,
 103

- 20 【実施例 75】 (RS) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 5-フルオロー
 3 - ((4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル) - 3 - (N' - (4-
 メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

25 δ 8.61 (s, 1H), 7.35-6.86 (m, 13H), 4.7
 2 (dd, J=4.5, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=
 5.4, 14.6 Hz, 1H), 3.74-3.44 (m, 5H),
 2.95 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.65 (d, J=14
 . 6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H),
 1.12 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (t, J=6.8

Hz, 3H)

【実施例76】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-5-メトキシ-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

5 Rf=0.20 (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

NMR (CDCl₃)

10 δ 8.35 (s, 1H), 7.34-6.75 (m, 13H), 4.76 (dd, J=4.3, 6.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=6.1, 14.5 Hz, 1H), 3.79-3.48 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.61 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.16 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.12 (t, J=6.9 Hz, 3H)

15 【実施例77】(RS)-5-ブロモ-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

20 δ 8.23 (s, 1H), 7.45-6.85 (m, 13H), 4.73 (dd, J=3.9, 5.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=5.9 Hz, 14.8 Hz, 1H), 3.83-3.40 (m, 5H), 2.94 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.56 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.15 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.0 Hz, 3H)

25 実施例78-95

実施例71で用いた(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの(4-メチルフェニル)ウレイド部位を各種ウレイドに置換した化合物を出発原料として用いるこ

と以外は実施例 71 と同様の操作で以下に示す化合物を調製した。

【実施例 78】 (RS) -3-(N'-(4-クロルフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

5 Rf=0.33 (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)

NMR (CDCl₃)

10 δ 8.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.12-6.97 (m, 9H), 4.78 (dd, J=4.4, 5.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=5.8, 14.6 Hz, 1H), 3.84-3.48 (m, 5H), 3.03 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.65 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.19-1.07 (m, 6H)

15 【実施例 79】 (RS) -1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

Rf=0.23 (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)

NMR (CDCl₃)

20 δ 8.33 (s, 1H), 7.33-6.95 (m, 12H), 6.67 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.76 (dd, J=4.5, 5.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=5.9, 14.1 Hz, 1H), 3.79-3.48 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 2.95 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.56 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.15 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.10 (t, J=6.8 Hz, 3H)

25 MS (m/e) 560 (M⁺), 514, 365, 217, 103

【実施例 80】 (RS) -1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-シクロヘキシルウレイド)インドリン-2-オン

Rf = 0.25 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.14 (s, 1H), 7.38-6.93 (m, 9H), 6.80
 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.12 (dd,
 J = 5.8, 14.6 Hz, 1H), 3.78-3.34 (m, 6H
), 2.94 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.45 (d, J =
 14.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.95-1.48
 (m, 6H), 1.38-0.92 (m, 10H)

MS (m/e) 536 (M⁺), 490, 462, 391, 103

10 【実施例81】 (RS) -1- (2, 2-ジエトキシエチル) -3- ((4-メ
 チルフェニル) アミノカルボニルメチル) -3- (N' - (3-メチルフェニル)
 ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

15 δ 8.39 (s, 1H), 7.34-6.97 (m, 13H), 6.7
 5 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 4.4, 5
 .9 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 5.9, 14.4 Hz, 1
 H), 3.84-3.46 (m, 5H), 2.98 (d, J = 14.
 6 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.3
 0 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.16 (t, J = 6.8
 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

20 MS (m/e) 544 (M⁺), 498, 470, 437, 365, 292,
 157, 103, 75

25 【実施例82】 (RS) -1- (2, 2-ジエトキシエチル) -3- (N' - (4
 -フルオロフェニル) ウレイド) -3- ((4-メチルフェニル) アミノカルボ
 ニルメチル) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

 δ 9.27 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40-6.86
 (m, 13H), 4.71 (dd, J = 4.6, 5.6 Hz, 1H)

5
 , 3.86 (dd, $J=5.6, 14.2$ Hz, 1H), 3.70–
 3.35 (m, 5H), 2.84 (d, $J=15.2$ Hz, 1H),
 2.50 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H),
 1.11 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J=6.4$
 Hz, 3H)

MS (m/e) 548 (M^+), 502, 365, 292, 158, 103,
 75

【実施例83】 (RS)–3–(N'–(2–クロルフェニル)ウレイド)–1
 –(2,2–ジエトキシエチル)–3–((4–メチルフェニル)アミノカルボ
 10 ニルメチル)インドリン–2–オン

NMR (DMSO- d_6)

15
 δ 9.85 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)
), 7.83 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.38–6.88
 (m, 11H), 4.70 (dd, $J=4.9, 5.4$ Hz, 1H)
 , 3.84 (dd, $J=5.4, 13.7$ Hz, 1H), 3.70–
 3.37 (m, 5H), 2.97 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.
 61 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.
 07 (t, $J=7.3$ Hz, 6H)

MS (m/e) 564 (M^+), 490, 365, 292, 173, 103,
 20 75

【実施例84】 (RS)–1–(2,2–ジエトキシエチル)–3–((4–メ
 チルフェニル)アミノカルボニルメチル)–3–(N'–フェニルウレイド)イ
 ンドリン–2–オン

NMR (CDCl₃)

25
 δ 8.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31–6.84
 (m, 14H), 4.77 (dd, $J=3.9, 5.9$ Hz, 1H)
 , 4.00 (dd, $J=5.9, 14.1$ Hz, 1H), 3.82–
 3.46 (m, 5H), 2.99 (d, $J=14.6$ Hz, 1H),

2. 67 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2. 27 (s, 3H),
 1. 13 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1. 10 (t, $J=7.3$
 Hz, 3H)

MS (m/e) 530 (M^+), 365, 292, 217, 158, 103,

5 75

【実施例85】 (RS) -1-(2, 2-ジエトキシエチル) -3-(N' - (3-
 -メトキシフェニル) ウレイド) -3-((4-メチルフェニル) アミノカルボ
 ニルメチル) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

10 δ 8. 24 (s, 1H), 7. 35-6. 91 (m, 12H), 6. 7
 3 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6. 50 (dd, $J=2.4, 7$
 . 8 Hz, 1H), 4. 79 (dd, $J=3.9, 6.3$ Hz, 1H
), 3. 98 (dd, $J=6.3, 14.1$ Hz, 1H), 3. 86
 -3. 52 (m, 5H), 3. 67 (s, 3H), 2. 98 (d, J
 15 =14. 6 Hz, 1H), 2. 54 (d, $J=14.6$ Hz, 1H)
 , 2. 30 (s, 3H), 1. 18 (t, $J=6.8$ Hz, 3H),
 1. 10 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)

MS (m/e) 560 (M^+), 365, 350, 292, 217, 149,
 103, 75

20 【実施例86】 (RS) -1-(2, 2-ジエトキシエチル) -3-(N' -エ
 チルウレイド) -3-((4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル) イン
 ドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

25 δ 7. 97 (s, 1H), 7. 37-6. 88 (m, 9H), 4. 79
 (dd, $J=3.9, 6.3$ Hz, 1H), 4. 57 (br, 1H),
 4. 09 (dd, $J=6.3, 14.6$ Hz, 1H), 3. 74-3
 . 52 (m, 5H), 3. 11-3. 05 (m, 2H), 2. 94
 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2. 44 (d, $J=14.6$ Hz

, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.14 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H)

MS (m/e) 482 (M⁺), 416, 408, 216, 103, 75

5 【実施例87】 (RS)-3-(N'-(4-エトキシカルボニルフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

10 δ 8.16 (br, 1H), 7.79 (d, J=8.8Hz, 2H),
7.49-6.97 (m, 12H), 4.81 (dd, J=4.9, 6.3Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.3Hz, 2H), 4.02 (dd, J=6.3, 15.1Hz, 1H), 3.89-3.57 (m, 5H), 3.02 (d, J=14.6Hz, 1H), 2.57 (d, J=14.6Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.19 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.3Hz, 3H)

MS (m/e) 602 (M⁺), 365, 146, 120, 103, 75

20 【実施例88】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(2-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

25 δ 9.86 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.39-6.79 (m, 11H), 4.71 (dd, J=4.9, 5.4Hz, 1H), 3.85 (dd, J=5.4, 14.1Hz, 1H), 3.70-3.37 (m, 5H), 2.93 (d, J=14.6Hz, 1H), 2.55 (d, J=14.6Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.10 (t, J=6.8Hz, 3H), 1

07 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)

【実施例89】(RS)-3-(N'-(3-クロルフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

5 NMR (DMSO- d_6)

δ 9.97 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.24-6.89 (m, 9H), 4.75 (dd, $J=4.3, 5.9\text{ Hz}$, 1H), 3.86 (dd, $J=5.9, 14.2\text{ Hz}$, 1H), 3.76-3.51 (m, 5H), 2.84 (d, $J=15.2\text{ Hz}$, 1H), 2.09 (d, $J=15.2\text{ Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.14 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.08 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)

15 【実施例90】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(2-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

NMR (DMSO- d_6)

δ 9.80 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.35-6.71 (m, 11H), 4.70 (dd, $J=5.0, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.92-3.42 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H), 2.60 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H)

25 MS (m/e) 560 (M^+), 514, 392, 365, 173, 158, 130, 103, 75

【実施例91】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-ニトロフェニル)

ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 10.03 (d, J=10.2 Hz, 2H), 8.04 (t, J=9.3 Hz, 3H), 7.53-6.89 (m, 10H), 4.74 (dd, J=5.3, 5.9 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=5.9, 14.2 Hz, 1H), 3.72-3.50 (m, 5H), 2.86 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.51 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.13 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (t, J=7.3 Hz, 3H)

10 【実施例92】 (RS)-3-(N'-(4-シアノフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

15 δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37-6.98 (m, 12H), 4.82 (dd, J=3.9, 6.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=6.3, 15.2 Hz, 1H), 3.87-3.54 (m, 5H), 3.09 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.58 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.14 (t, J=7.3 Hz, 3H)

20

【実施例93】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

25 δ 8.32 (s, 1H), 7.62 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34-6.97 (m, 11H), 4.81 (dd, J=3.9, 5.9 Hz, 1H), 3.96-3.57 (m, 6H), 3.07 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.62 (d

, J=14.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.19 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【実施例94】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-フルオロフェニル)ウレイド)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボ
5 ニルメチル)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

10 δ 8.46 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35-6.93 (m, 11H), 6.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.55 (split-t, J=8.8 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=3.9, 5.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=5.9, 14.4 Hz, 1H), 3.88-3.49 (m, 5H), 3.04 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.66 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.16 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.3 Hz, 3H)

15 【実施例95】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

Rf=0.43 (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)

NMR (DMSO-d₆)

20 δ 9.99 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-6.89 (m, 12H), 4.74 (dd, J=3.2, 5.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J=5.8, 13.6 Hz, 1H), 3.72-3.51 (m, 5H), 2.86 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.51 (d, J=13.7 Hz, 1H),
25 2.26 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.09 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【実施例96】(RS)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジプロ

ボキシエチル) インドリン-2-オン

(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.411 g) のノルマルプロパノール (50 mL) 溶液に、パラトルエンスルホン酸 (10 mg) を加え、混合物を2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶離) で精製して0.394 gの標題化合物を得た (収率91%)。

Rf=0.64 (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) :

10 NMR (CDCl₃)

δ 8.55 (s, 1H), 7.35-6.80 (m, 14H), 4.74 (dd, J=4.4, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=5.4, 14.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=4.4, 14.6 Hz, 1H), 3.68-3.32 (m, 4H), 2.95 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.62 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.62-1.38 (m, 4H), 0.91-0.70 (m, 6H)

【実施例97】 (RS)-1-(ホルミルメチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)

20 インドリン-2-オン

(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (4.32 g) のアセトン (50 mL) 溶液に塩酸 (2N, 5 mL) を加え混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、生成した沈澱物をろ取し、エーテルで洗浄して2.94 gの標題化合物を得た (収率79%)。

NMR (DMSO-d₆)

δ 10.03 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.70 (s, 1

H), 7.43 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.28–6.81
 (m, 11H), 4.76 (d, $J=18.0\text{ Hz}$, 1H), 4.5
 8 (d, $J=18.0\text{ Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1H), 2.58 (d, $J=14.6\text{ Hz}$), 2.26 (s, 3
 5 H), 2.18 (s, 3H)

【実施例98】(RS)–3–((4–メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)–3–(N'–(4–メチルフェニル)ウレイド)–1–((2,5–ジオキサシクロペンチル)メチル)インドリン–2–オン

(RS)–1–(ホルミルメチル)–3–((4–メチルフェニル)アミノカル
 10 ボニルメチル)–3–(N'–(4–メチルフェニル)ウレイド)インドリン–
 2–オン(0.294g)のトルエン(50mL)溶液にエチレングリコール(0
 .5mL)とパラトルエンスルホン酸(10mg)を加えた。反応で生成する水
 をトルエンと共沸蒸留で除きながら混合物を6時間加熱還流した。反応液を飽和
 重曹水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、濃縮した。残留物を
 15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製
 して0.220gの標題化合物を得た(収率68%)。

NMR (DMSO– d_6)

δ 9.94 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H
), 7.41 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.27–7.01
 20 (m, 7H), 6.99–6.85 (m, 3H), 5.15–5.0
 3 (m, 1H), 4.05–3.63 (m, 6H), 2.83 (d,
 $J=14.3\text{ Hz}$, 1H), 2.47 (d, $J=14.3\text{ Hz}$, 1H
), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

実施例99–101

25 実施例98で用いたエチレングリコールの代わりに各種のアルコールを出発原料
 として用いること以外は、実施例98と同様の操作で以下に示す化合物を調製し
 た。

【実施例99】(RS)–1–(2,2–ジベンジロキシエチル)–3–((4

ーメチルフェニル) アミノカルボニルメチル) -3-(N'-(4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 9.90 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.60 (s, 1H)
), 7.45-6.85 (m, 22H), 5.03 (dd, J=5.
 1, 6.8Hz, 1H), 4.71 (d, J=11.7Hz, 2H)
 , 4.61 (d, J=11.7Hz, 2H), 4.10-3.83
 (m, 2H), 2.84 (d, J=14.8Hz, 1H), 2.51
 (d, J=14.8Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17
10 (s, 3H)

【実施例100】 (RS)-1-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

15 δ 9.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)
), 7.41 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.30-7.00
 (m, 7H), 7.00-6.80 (m, 3H), 4.63 (dd,
 J=4.3, 5.9Hz, 1H), 3.91 (dd, J=5.9Hz
 , 14.3Hz, 1H), 3.69 (dd, J=4.3Hz, 14.
20 3Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2
 .86 (d, J=14.3Hz, 1H)

【実施例101】 (RS)-3-(4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル) ウレイド)-1-(2,6-ジ
オキサー-3,5-ジメチルシクロヘキシル) メチル) インドリン-2-オン

25 NMR (CDCl₃)

 δ 8.46 (s, 1H), 7.33-6.80 (m, 14H), 4.8
 3 (dd, J=4.9, 4.9Hz, 1H), 4.12 (dd, J=
 4.9, 14.3Hz, 1H), 3.78 (dd, J=4.9, 14

. 3 Hz, 1H), 3.62 (br, 2H), 2.99 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.68 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.50-0.95 (m, 8H)

5 【実施例102】 (RS)-1-(2-メチルアミノ)エチル-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

(RS)-1-(ホルミルメチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.439) のメタノール (15 mL) 溶液に室温でメチルアミン水溶液 (40%、1 mL) を加え、混合物の PH をトリフルオロ酢酸で 7 に調節した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム (0.30 g) を添加した。全混合物を室温で 1 日攪拌し、反応液を濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1 で溶離) で精製して 0.39 g の標題化合物を得た (収率 90%)。

10

15

NMR (CDCl₃, 塩酸塩として)

δ 9.10-8.75 (br, 1H), 7.95-7.50 (br, 2H), 7.30-6.65 (m, 12H), 4.15-3.70 (br, 2H), 3.10-2.38 (br, 7H), 2.24 (br s, 3H), 2.16 (br s, 3H)

20

【実施例103】 (RS)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1-(2-(1-ピペリジル)エチル)インドリン-2-オン

25 実施例102で用いたメチルアミンの代わりにピペリジンを出発原料として用いること以外は実施例102と同様の操作を行い標題化合物を調製した (収率 63%)。

NMR (CDCl₃)

δ 9.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40-6.70 (m, 12H), 4.10 (br, 2H), 3.10 (br, 8H), 2.23 (br, 3H), 2.20 (br, 3H)

- 5 【実施例104】 (RS)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

実施例102で用いたメチルアミンの代わりにジメチルアミンを出発原料として用いること以外は実施例102と同様の操作で標題化合物を調製した。

- 10 NMR (DMSO- d_6)

δ 9.92 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30-6.86 (m, 10H), 3.99-3.58 (m, 2H), 3.60-3.10 (m, 1H), 2.82 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.70-2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

15

【実施例105】 (RS)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ビス(メチルチオ)エチル)インドリン-2-オン

- 20 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.538 g) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、過剰のメチルメルカプタンを -10°C で吹き込み、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (0.30 mL) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し1規定水酸化ナトリウム水溶液と水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル=1/1で洗浄して0.495 gの標題化合物を得た (収率91%)。
- 25

Rf = 0.48 (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) :

NMR (DMSO-d₆)

5 δ 10.02 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52-6.83 (m, 12H), 4.30-3.94 (m, 2H), 3.85 (dd, J=6.4, 14.2 Hz, 1H), 2.86 (d, J=14.2 Hz, 1H), 2.54 (d, J=14.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

10 【実施例106】 (RS)-1-(2,2-ビス(エチルチオ)エチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

15 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.512 g) のジクロルメタン (30 mL) 溶液に、室温でエチルメルカプタン (0.8 mL) と三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (0.30 mL) を順次加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル=1/1で洗浄して0.542 gの標題化合物を得た (収率100%)。

Rf=0.62 (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) :

20 NMR (DMSO-d₆)

25 δ 10.00 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.30-6.78 (m, 10H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.14-3.79 (m, 2H), 2.86 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.75 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.69 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.38 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【実施例107】(RS)-3-(エトキシカルボニルメチル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン(7.50g)の乾燥ジメチルスルホキシド(100mL)溶液にカリウム-tert-ブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液(1M, 20mL)を窒素雰囲気下室温に加え、この混合物を30分攪拌後ブromo酢酸エチル(2.30mL)の乾燥ジメチルスルホキシド(20mL)溶液を滴下した。この反応液を同温で30分攪拌し、食塩水を加えエーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶離)で精製して8.21gの標題化合物を得た(収率90%)。

NMR (CDCl₃)

δ 7.34-7.24 (m, 2H), 7.19-6.95 (m, 7H), 6.76 (s, 1H), 4.76 (dd, J=4.6, 5.9 Hz, 1H), 4.16-3.95 (m, 3H), 3.89-3.50 (m, 5H), 2.93 (d, J=15.4 Hz, 1H), 2.59 (d, J=15.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.23-1.10 (m, 9H)

【実施例108】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

(RS)-3-(エトキシカルボニルメチル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン(8.21g)のメタノール(100mL)溶液に室温で水酸化カリウム(85%, 2.0g)の水溶液(30mL)を加え、混合物を6時間攪拌し濃縮した。残留物を水で希釈しクロロホルムで洗浄した後、これに2N塩酸を加えることによりPHを2に調節した。生成した不溶物をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫

酸ナトリウム上で乾燥後濃縮して6.63gの標題化合物を得た(収率86%)。

NMR (CDCl₃)

5 δ 7.74 (s, 1H), 7.35-6.70 (m, 10H), 4.73 (dd, J=4.4, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=5.9, 14.6 Hz, 1H), 3.86-3.38 (m, 5H),
2.90 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.65 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.13 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.08 (t, J=6.8 Hz, 3H)

10 【実施例109】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((N-メチル)-(N-フェニル)アミノ)カルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン
(RS)-1-(2,2-エトキシエチル)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.360g) をジクロルメタン (50 mL) に溶かし、4-ジメチルアミノピリジン (0.180g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (0.180g)、N-メチルアニリン (0.095 mL) を順次加えた。混合物を8時間攪拌し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸と飽和重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶離) で精製し0.278gの標題化合物を白色粉末として得た (収率65%)。

NMR (CDCl₃)

25 δ 7.83 (s, 1H), 7.39-6.83 (m, 12H), 6.63 (br, 2H), 4.55 (dd, J=5.4, 5.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=5.8, 14.2 Hz, 1H), 3.75-3.28 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 2.64 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.27 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.06 (t, J=6.8 Hz, 3H),

1. 03 (t, J=6.8 Hz, 3H)

実施例110-137

実施例109で用いたN-メチルアニリンの代わりに各種のアミンを出発原料として用いること以外は、実施例109と同様の操作で以下に示す化合物を調製した。

【実施例110】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メトキシカルボニルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

10 δ 9.03 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.
 .49 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.48-7.26 (m, 4
 H), 7.26-6.82 (m, 6H), 4.76 (dd, J=4.
 4, 6.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=6.0 Hz, 14.
 3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89-3.40 (m, 5
15 H), 3.01 (d, J=15.2 Hz, 1H), 2.75 (d, J
 =15.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.12 (t, J
 =7.0 Hz, 3H), 1.09 (t, J=6.8 Hz, 3H)

【実施例111】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((3-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

 δ 8.51 (s, 1H), 7.35-6.86 (m, 14H), 4.7
 7 (dd, J=4.4, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=
 5.9, 13.7 Hz, 1H), 3.85-3.40 (m, 5H),
25 2.98 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.64 (d, J=14
 .3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H),
 1.14 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.10 (t, J=6.8
 Hz, 3H)

【実施例112】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((2-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (DMSO- d_6)

5 δ 9.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)
), 7.34-6.80 (m, 12H), 4.77-4.65 (m,
 1H), 3.86 (dd, $J=5.7, 13.1$ Hz, 1H), 3.
 76-3.40 (m, 5H), 2.89 (d, $J=14.3$ Hz, 1
 H), 2.62 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3
 10 H), 2.06 (s, 3H)

【実施例113】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-3-(n-プロピルアミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

15 δ 7.41 (s, 1H), 7.34-6.90 (m, 9H), 6.28
 (br, 1H), 4.78 (dd, $J=4.4, 5.8$ Hz, 1
 H), 4.00 (dd, $J=5.8, 13.7$ Hz, 1H), 3.8
 9-3.44 (m, 5H), 3.17 (br, 2H), 2.83 (d
 , $J=14.8$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J=14.8$ Hz, 1
 20 H), 2.23 (s, 3H), 1.47 (q, $J=7.4$ Hz, 2H)
), 1.18 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7$
 . 4 Hz, 3H), 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

【実施例114】 (RS)-3-((4-クロルフェニル)アミノカルボニルメチル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

δ 8.79 (s, 1H), 7.40-6.80 (m, 14H), 4.7
 4 (dd, $J=4.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J=$

5. 4. 14. 2 Hz, 1H), 3. 80-3. 35 (m, 5H),
 2. 98 (d, J=14. 6 Hz, 1H), 2. 72 (d, J=14
 . 6 Hz, 1H), 2. 19 (s, 3H), 1. 11 (t, J=7.
 4 Hz, 3H), 1. 09 (t, J=6. 8 Hz, 3H)

- 5 【実施例115】 (RS)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-((4-
 メトキシフェニル) アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェ
 ニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

10 δ 7. 40-6. 60 (m, 15H), 4. 75 (dd, J=4. 8,
 5. 8 Hz, 1H), 3. 99 (dd, J=5. 8, 14. 1 Hz,
 1H), 3. 88-3. 40 (m, 5H), 3. 64 (s, 3H),
 2. 86 (d, J=15. 2 Hz, 1H), 2. 58 (d, J=15
 . 2 Hz, 1H), 2. 27 (s, 3H), 1. 17 (t, J=6.
 8 Hz, 3H), 1. 13 (t, J=7. 4 Hz, 3H)

- 15 【実施例116】 (RS)-3-((3-エトキシカルボニルプロピル) アミノ
 カルボニルメチル)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-
 メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

20 δ 7. 40-6. 70 (m, 10H), 6. 40 (br. t, J=5.
 7 Hz, 1H), 4. 78 (dd, J=4. 4, 6. 3 Hz, 1H)
 , 4. 18-3. 90 (m, 3H), 3. 86-3. 47 (m, 5H
), 3. 38-3. 20 (m, 2H), 2. 78 (d, J=14. 2
 Hz, 1H), 2. 37 (d, J=14. 2 Hz, 1H), 2. 25
 (s, 3H), 1. 90-1. 75 (m, 2H), 1. 33-1. 0
 25 5 (m, 11H)

- 【実施例117】 (RS)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-(メトキ
 シアミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル) ウレイド)
 インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

δ 7.33–6.80 (m, 9H), 6.68 (s, 1H), 6.62
 (s, 1H), 4.76 (dd, J=4.4, 5.8 Hz, 1H),
 3.98 (dd, J=5.8, 14.2 Hz, 1H), 3.86–3
 5 . 40 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (d, J=1
 5.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J=15.0 Hz, 1H), 2
 . 28 (s, 3H), 1.17 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.
 13 (t, J=6.8 Hz, 3H)

【実施例118】 (RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–((4–
 10 メトキシカルボニルメチルフェニル)アミノカルボニルメチル)–3–(N'–
 (4–メチルフェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

NMR (CDCl₃)

δ 8.42 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7
 . 28–6.80 (m, 12H), 4.78 (dd, J=3.9, 5
 15 . 7 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=5.7, 14.3 Hz, 1
 H), 3.86–3.40 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.
 . 58 (s, 2H), 2.94 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2
 . 55 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1
 . 16 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.11 (t, J=6.8 H
 20 z, 3H)

【実施例119】 (RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–((2,
 2–ジエトキシエチル)アミノカルボニルメチル)–3–(N'–(4–メチル
 フェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

NMR (CDCl₃)

δ 7.35–6.81 (m, 9H), 6.80 (s, 1H), 6.20
 (br, 1H), 4.77 (dd, J=4.4 Hz, 6.2 Hz, 1
 H), 4.49 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J
 =6.2, 14.2 Hz, 1H), 3.84–3.20 (m, 11H)

), 2.85 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.30–0.95 (m, 12H)

5 【実施例120】 (RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–((4–ヘキシルフェニル) アミノカルボニルメチル)–3–(N'–(4–メチルフェニル) ウレイド) インドリン–2–オン

NMR (CDCl₃)

10 δ 8.28 (s, 1H), 7.36–6.75 (m, 14H), 4.76 (dd, $J=4.3, 5.7$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=5.7, 13.7$ Hz, 1H), 3.85–3.40 (m, 5H), 2.96 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 2.53 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.70–1.42 (m, 2H), 1.42–0.97 (m, 12H), 0.87 (t, $J=5.7$ Hz, 3H)

15 【実施例121】 (RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–(N'–(4–メチルフェニル) ウレイド)–3–((4–ニトロフェニル) アミノカルボニルメチル) インドリン–2–オン

NMR (CDCl₃)

20 δ 9.45 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.38–7.15 (m, 3H), 7.10–6.80 (m, 7H), 4.77 (dd, $J=4.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=5.8, 14.6$ Hz, 1H), 3.79–3.40 (m, 5H), 3.06 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.14 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

25 【実施例122】 (RS)–1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–((3, 4–ジメチルフェニル) アミノカルボニルメチル)–3–(N'–(4–メチル

フェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.44 (s, 1H), 7.30-6.85 (m, 13H), 4.77 (dd, J=4.4, 5.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=5.7, 14.9 Hz, 1H), 3.85-3.43 (m, 5H), 2.97 (d, J=15.2 Hz, 1H), 2.60 (d, J=15.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.15 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, J=6.8 Hz, 3H)

10 【実施例123】 (RS)-3-((3-クロルフェニル) アミノカルボニルメチル)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

15 δ 8.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35-6.84 (m, 13H), 4.76 (dd, J=4.4, 5.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=5.7, 13.7 Hz, 1H), 3.81-3.40 (m, 5H), 2.99 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.72 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.14 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, J=6.8 Hz, 3H)

20 Hz, 3H)

【実施例124】 (RS)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-((4-フルオロフェニル) アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

25 δ 8.60 (s, 1H), 7.42-6.83 (m, 14H), 4.74 (dd, J=4.3, 5.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=5.7, 14.3 Hz, 1H), 3.80-3.40 (m, 5H), 2.95 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.67 (d, J=14

. 3 Hz, 1H), 2. 21 (s, 3H), 1. 14 (t, J=7. 2 Hz, 3H), 1. 10 (t, J=7. 4 Hz, 3H)

【実施例125】(RS)-3-((4-アミノフェニル)アミノカルボニルメチル)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

δ 8. 38 (s, 1H), 7. 35-6. 80 (m, 12H), 6. 53 (d, J=8. 2 Hz, 2H), 4. 76 (dd, J=4. 4, 5. 9 Hz, 1H), 4. 01 (dd, J=5. 9, 13. 7 Hz, 1H), 3. 85-3. 40 (m, 5H), 2. 91 (d, J=14. 6 Hz, 1H), 2. 56 (d, J=14. 6 Hz, 1H), 2. 20-1. 70 (br, 2H), 2. 19 (s, 3H), 1. 14 (t, J=7. 0 Hz, 3H), 1. 09 (t, J=7. 4 Hz, 3H)

【実施例126】(RS)-3-(ベンジルアミノカルボニルメチル)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

δ 7. 40-6. 84 (m, 15H), 6. 63 (t, J=5. 4 Hz, 1H), 4. 75 (dd, J=4. 4, 5. 7 Hz, 1H), 4. 33 (d, J=5. 4 Hz, 2H), 3. 98 (dd, J=5. 7 Hz, 14. 3 Hz, 1H), 3. 84-3. 39 (m, 5H), 2. 86 (d, J=14. 6 Hz, 1H), 2. 44 (d, J=14. 6 Hz, 1H), 2. 22 (s, 3H), 1. 13 (t, J=6. 8 Hz, 3H), 1. 08 (t, J=7. 4 Hz, 3H)

【実施例127】(RS)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-((4-ヒドロキシフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

δ 9.72 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H),
 8.13 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33-6.83 (m, 9H), 6.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 3.88 (dd, $J=5.7, 14.3$ Hz, 1H), 3.80-3.40 (m, 5H), 2.80 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.16 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

【実施例128】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

δ 8.87 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.18-6.85 (m, 8H), 4.77 (dd, $J=4.6$ Hz, 5.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=5.7, 13.1$ Hz, 1H), 3.83-3.45 (m, 5H), 2.99 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.15 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)

【実施例129】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(3-メトキシフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

δ 8.35-8.14 (m, 1H), 7.34-6.90 (m, 12H), 6.90-6.63 (m, 2H), 4.78 (dd, $J=3.8, 5.7$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J=5.7, 13.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85-3.45 (m, 5H)

, 2.97 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.18 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

5 【実施例130】 (RS) -1-(2, 2-ジエトキシエチル) -3-((4-(N, N-ジメチルアミノ) フェニル) アミノカルボニルメチル) -3-(N'-(4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

10 δ 8.31 (s, 1H), 7.33-6.85 (m, 12H), 6.61 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.78 (dd, $J=3.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J=5.7$ Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.85-3.40 (m, 5H), 2.94 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.55 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.16 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

15 【実施例131】 (RS) -1-(2, 2-ジエトキシエチル) -3-((4-(N-トリフルオロメチルカルボニル-N-メチルアミノ) フェニル) アミノカルボニルメチル) -3-(N'-(4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

20 δ 8.83 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.36-7.17 (m, 3H), 7.16-6.87 (m, 9H), 4.78 (dd, $J=4.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=5.9$ Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.82-3.50 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 2.95 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.15 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)

25 【実施例132】 (RS) -1-(2, 2-ジエトキシエチル) -3-(N'-(4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

(4-メチルフェニル) ウレイド) -3-((2-ピリミジニル) アミノカルボ
ニルメチル) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.42 (d, J=5.0 Hz, 2H), 7.79 (br, 1H),
7.46-6.80 (m, 11H), 4.84 (dd, J=4.4,
5.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=5.9 Hz, 14.2 Hz,
1H), 3.88 (dd, J=4.4, 14.2 Hz, 1H),
3.81-3.47 (m, 4H), 3.16 (br, 2H), 2.2
0 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.14
10 (t, J=7.2 Hz, 3H)

【実施例133】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-
(4-メチルフェニル) ウレイド)-3-(フェニルアミノカルボニルメチル)
インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

15 δ 8.49 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7
.35-6.86 (m, 13H), 4.77 (dd, J=4.4, 5
.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=5.9, 14.1 Hz, 1
H), 3.85-3.40 (m, 5H), 2.97 (d, J=14.
6 Hz, 1H), 2.64 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.2
20 1 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.10
(t, J=7.3 Hz, 3H)

【実施例134】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-
(N,N-ジエチルアミノ) フェニル) アミノカルボニルメチル) -3-(N'-
(4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

25 NMR (CDCl₃)

δ 8.18 (s, 1H), 7.38-6.77 (m, 12H), 6.5
5 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.78 (dd, J=4.4, 5
.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=5.8 Hz, 14.2 Hz

, 1H), 3.85-3.41 (m, 5H), 3.29 (q, J=6.8 Hz, 4H), 2.95 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.53 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.22-0.92 (m, 12H)

- 5 【実施例135】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-トリフルオロメチルカルボニルアミノ)フェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン
NMR (CDCl₃)

10 δ 8.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.43-7.12 (m, 7H), 7.12-6.77 (m, 7H), 4.78 (dd, J=3.9, 5.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=5.8 Hz, 14.6 Hz, 1H), 3.84-3.39 (m, 5H), 2.95 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.10 (t, J=6.8 Hz, 3H)

15 【実施例136】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((1-トリフルオロメチルカルボニル)インドリン-5-イル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン
NMR (CDCl₃)

20 δ 8.99 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40-6.80 (m, 11H), 4.79 (dd, J=3.8, 5.9 Hz, 1H), 4.22-3.94 (m, 3H), 3.88-3.41 (m, 5H), 3.13-2.86 (m, 3H), 2.77 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.15 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, J=6.8 Hz, 3H)

25 【実施例137】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((5-インドリルアミノ))カルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)

ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)
), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24-6.
 72 (m, 11H), 6.32 (s, 1H), 4.79-4.67
 (m, 1H), 3.99 (dd, J=5.5 Hz, 14.6 Hz, 1
 H), 3.84-3.38 (m, 5H), 2.87 (d, J=14.
 6 Hz, 1H), 2.49 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.1
 10 3 (s, 3H), 1.08 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.05
 (t, J=6.8 Hz, 3H)

【実施例138】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-3-((5-メチルピリド-2-イル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

15 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(ヒドロシカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.223 g) のジクロルメタン (15 mL) に溶液に、0° Cで4-ジメチルアミノピリジン (0.140 g) と塩化チオニル (0.040 mL) を順次加えた。混合物を0° Cで30分攪拌し、さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.070 g) と6-アミノ-3-ピコリン (0.130 g) を0° Cで加え、全

20 混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶離) で精製し0.169 gの標題化合物を得た (収率73%)。

NMR (CDCl₃)

25 δ 9.01 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.
 93 (s, 1H), 7.46 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1
 H), 7.30-6.87 (m, 10H), 4.77 (dd, J=4
 .4, 6.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=6.2, 14.2

H z, 1H), 3.87-3.42 (m, 5H), 3.06 (d, J=14.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J=14.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H)

5 実施例139-145

実施例138で用いた6-アミノ-3-ピコリンの代わりに各種のアミンを出発原料として用いること以外は実施例138と同様の操作で以下に示す化合物を調製した。

10 【実施例139】 (RS)-3-((2-クロルフェニル)アミノカルボニルメチル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

15 δ 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.35-6.85 (m, 13H), 4.78 (dd, J=4.4, 5.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=5.8 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.85-3.40 (m, 5H), 3.10 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.62 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H)

20 【実施例140】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-3-((4-ピリジルアミノ)カルボニルメチル)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

25 δ 9.68 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.45-6.80 (m, 11H), 4.77 (dd, J=4.6, 5.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=5.7 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.85-3.40 (m, 5H), 2.99 (d, J=15.0 Hz, 1H), 2.74 (d, J=1

5. 0 Hz, 1H), 2. 20 (s, 3H), 1. 14 (t, J=7. 0 Hz, 3H), 1. 10 (t, J=7. 4 Hz, 3H)

【実施例141】(RS)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-((2-
メトキシフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェ
5 ニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

10 δ 8. 22 (dd, J=1. 4 Hz, 7. 8 Hz, 1H), 7. 88 (s, 1H), 7. 40-6. 75 (m, 13H), 4. 78 (dd, J=4. 4, 5. 8 Hz, 1H), 4. 03 (dd, J=5. 8 Hz, 13. 7 Hz, 1H), 3. 74 (s, 3H), 3. 90-3. 43 (m, 5H), 3. 12 (d, J=14. 6 Hz, 1H), 2. 53 (d, J=14. 6 Hz, 1H), 2. 21 (s, 3H), 1. 15 (t, J=7. 4 Hz, 3H), 1. 12 (t, J=6. 8 Hz, 3H)

15 【実施例142】(RS)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-((2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

20 δ 8. 57 (s, 1H), 8. 65-8. 20 (br, 1H), 7. 32-7. 15 (m, 3H), 7. 15-6. 79 (m, 8H), 6. 73 (s, 1H), 6. 57 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 4. 73 (dd, J=4. 9, 5. 7 Hz, 1H), 4. 01 (dd, J=5. 7, 14. 3 Hz, 1H), 3. 80-3. 43 (m, 5H), 2. 87 (d, J=14. 3 Hz, 1H), 2. 72 (d, J=14. 3 Hz, 1H), 2. 21 (s, 3H), 2. 19 (s, 3H), 25 1. 11 (t, J=6. 8 Hz, 3H), 1. 08 (t, J=7. 4 Hz, 3H)

【実施例143】(RS)-1-(2, 2-ジエトキシエチル)-3-((2-

メトキシピリド-5-イル) アミノカルボニルメチル) -3- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.61 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.
 .65 (dd, J=3.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.35-6.
 .79 (m, 10H), 6.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.
 .76 (dd, J=3.0, 5.7 Hz, 1H), 4.00 (dd,
 J=5.7 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.
10 .87-3.38 (m, 5H), 2.96 (d, J=14.3 Hz,
 1H), 2.68 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.20 (s,
 3H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.09 (t, J
 =7.0 Hz, 3H)

15 【実施例144】 (RS) -1- (2, 2-ジエトキシエチル) -3- (N' -
 (4-メチルフェニル) ウレイド) -3- ((2-ピリジル) アミノカルボニル
 メチル) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

20 δ 8.97 (brs, 1H), 8.14 (d, J=4.9 Hz, 1H)
 , 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.
 3 Hz, 1H), 7.35-6.85 (m, 11H), 4.77 (d
 dd, J=4.3, 5.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=5.9
 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.90-3.47 (m, 5H), 3.
 .10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.61 (d, J=14.
 8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.14 (t, J=6.9
 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.3 Hz, 3H)

25 【実施例145】 (RS) -1- (2, 2-ジエトキシエチル) -3- (N' -
 (4-メチルフェニル) ウレイド) -3- ((3-ピリジル) アミノカルボニル
 メチル) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

δ 9.21 (s, 1H), 8.61 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38-6.94 (m, 10H), 4.77 (dd, $J=4.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J=5.9$ Hz, 14.5 Hz, 1H), 3.85-3.45 (m, 5H), 3.01 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.13 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

10 【実施例146】 (RS)-3-(エトキシカルボニルメチル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

実施例107で用いた (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの代わりに (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン出発原料として用いること以外は実施例107と同様の操作で標題化合物を調製した。

NMR (CDCl₃)

δ 7.32-6.90 (m, 9H), 6.56 (dd, $J=1.8, 8.2$ Hz, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.11 (q, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J=6.0, 14.2$ Hz, 1H), 3.82-3.65 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 1.20-1.05 (m, 9H)

25 【実施例147】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(ヒドロシカルボニルメチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

実施例108で用いた (RS)-3-(エトキシカルボニルメチル)-1-(2,

2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの代わりに(RS)-3-(エトキシカルボニルメチル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン出発原料として用いること以外は実施例108と同様の操作で標題化合物を調製した。

NMR (CDCl₃)

δ 7.85 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.06-6.92 (m, 5H), 6.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=2.2, 8.3 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.04 (dd, J=6.1, 14.5 Hz, 1H), 3.79-3.49 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (d, J=15.8 Hz, 1H), 2.70 (d, 15.8 Hz, 1H), 1.17-1.08 (m, 6H)

【実施例148】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メトキシフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン(0.50 g)のジクロルメタン(50 mL)に溶液に、0°Cで4-ジメチルアミノピリジン(0.140 g)と塩化チオニル(0.090 mL)を順次加えた。混合物を0°Cで30分攪拌し、さらに4-ジメチルアミノピリジン(0.140 g)と4-メトキシアニリン(0.190 g)を0°Cで加え、全混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶離)で精製し0.54 gの標題化合物を得た(収率88%)。

Rf=0.76(ジクロルメタン/メタノール=10/1)

NMR (CDCl₃)

δ 8.51 (s, 1H), 7.45-6.44 (m, 14H), 4.78 (dd, J=4.4, 5.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=5.9, 14.2 Hz, 1H), 3.84-3.47 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.97 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.63 (d, J=14.8 Hz, 1H), 1.15 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.09 (t, J=6.9 Hz, 3H)

実施例 149-158

実施例 148 で用いた 4-メトキシアニリンの代わりに各種のアミンを出発原料として用いること以外は実施例 148 と同様の操作で以下に示す化合物を調製した。

【実施例 149】 (RS)-3-((4-クロルフェニル)アミノカルボニルメチル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

Rf=0.76 (ジクロルメタン/メタノール=10/1)

NMR (CDCl₃)

δ 8.80 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33-6.90 (m, 11H), 6.67 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=4.0, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=5.6, 14.2 Hz, 1H), 3.79-3.49 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 2.99 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.71 (d, J=14.8 Hz, 1H), 1.13 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.09 (t, J=6.9 Hz, 3H)

【実施例 150】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((2-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

Rf=0.25 (ジクロルメタン/メタノール=100/3)

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46-7.43
 (m, 1H), 7.25-6.95 (m, 10H), 6.69 (d,
 J=7.9Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.3Hz, 1H),
 10 4.75 (dd, J=4.3, 5.9Hz, 1H), 3.97 (dd,
 J=5.9, 14.5Hz, 1H), 3.81-3.44 (m, 5H),
 3.61 (s, 3H), 3.00 (d, J=14.9Hz, 1H),
 2.75 (d, J=14.9Hz, 1H), 2.14 (s, 3H),
 1.10 (t, J=6.6Hz, 3H), 1.07 (t, J=6.6
 15 Hz, 3H)

【実施例151】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((3-
 メトキシフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(3-メトキシフェ
 ニル)ウレイド)インドリン-2-オン

Rf=0.06 (ジクロルメタン/メタノール=100/3)

15 NMR (CDCl₃)

20 δ 8.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30-6.92
 (m, 10H), 6.69 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.61
 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 6.43 (dd, J=2
 .3, 7.9Hz, 1H), 4.75 (dd, J=4.3, 5.9H
 25 z, 1H), 3.94 (dd, J=5.9, 14.2Hz, 1H),
 3.80-3.43 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.59
 (s, 3H), 3.00 (d, J=14.9Hz, 1H), 2.69
 (d, J=14.9Hz, 1H), 1.12 (t, J=6.9Hz,
 3H), 1.07 (t, J=6.9Hz, 3H)

25 【実施例152】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(
 (3-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((3-メチルフェニル)アミノカ
 ルボニルメチル)インドリン-2-オン

Rf=0.25 (ジクロルメタン/メタノール=100/3)

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28-6.87
 (m, 11H), 6.68 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.44
 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.76 (dd, J=4.3, 5.
 9Hz, 1H), 3.96 (dd, J=5.9, 14.5Hz, 1H
), 3.81-3.42 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 3.
 00 (d, J=14.9Hz, 1H), 2.69 (d, J=14.9
 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.13 (t, J=6.9H
 z, 3H), 1.08 (t, J=6.9Hz, 3H)

- 10 【実施例153】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((2-
 メトキシフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(3-メトキシフェ
 ニル)ウレイド)インドリン-2-オン

Rf=0.10 (ジクロルメタン/メタノール=100/3)

NMR (CDCl₃)

15 δ 8.20 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7
 .73 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, J=7
 .3Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.0
 9-6.71 (m, 8H), 6.44 (d, J=6.6Hz, 1H)
 , 4.78 (dd, J=4.3, 5.9Hz, 1H), 4.00 (d
 20 d, J=5.9, 14.2Hz, 1H), 3.83-3.49 (m,
 5H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.17
 (d, J=14.5Hz, 1H), 2.57 (d, J=14.5Hz
 , 1H), 1.14 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.10 (t,
 J=6.9Hz, 3H)

- 25 【実施例154】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-
 フルオロフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(3-メトキシフェ
 ニル)ウレイド)インドリン-2-オン

Rf=0.16 (ジクロルメタン/メタノール=100/3)

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31-6.84
 (m, 11H), 6.68 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.44
 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.75 (dd, J=4.3, 5.
 6Hz, 1H), 3.96 (dd, J=5.6, 14.2Hz, 1H
), 3.80-3.45 (m, 5H), 3.59 (s, 3H), 3.
 00 (d, J=14.9Hz, 1H), 2.73 (d, J=14.9
 Hz, 1H), 1.11 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.07
 (t, J=6.9Hz, 3H)

10 【実施例155】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)-3-(n-プロピルアミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

Rf=0.09 (ジクロルメタン/メタノール=100/3)

NMR (CDCl₃)

15 δ 7.84 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31-6.96
 (m, 6H), 6.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.55
 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.44 (dd, J=2.3, 8.
 3Hz, 1H), 4.79 (dd, J=4.3, 6.3Hz, 1H)
 , 3.98 (dd, J=6.3, 14.2Hz, 1H), 3.86-
 3.50 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 3.17-3.06
 (m, 2H), 2.89 (d, J=14.5Hz, 1H), 2.50
 (d, J=14.5Hz, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.17
 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.09 (t, J=6.9Hz, 3
 H), 0.81 (t, J=7.3Hz, 3H)

25 【実施例156】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((4-(N,N'-ジメチルアミノフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

Rf=0.21 (ジクロルメタン/メタノール=100/3)

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)
), 7.26-6.90 (m, 8H), 6.67 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.41 (d,
 J=9.9 Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 3.
 10 96 (dd, J=5.9, 14.2 Hz, 1H), 3.84-3.45 (m, 5H), 3.58 (s, 3H), 2.97 (d, J=14.
 5 Hz, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.65 (d, J=14.
 5 Hz, 1H), 1.12 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.07
 (t, J=6.9 Hz, 3H)

【実施例157】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-
 メトキシカルボニルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(3-
 メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

Rf=0.27 (ジクロルメタン/メタノール=100/3)

15 NMR (CDCl₃)

20 δ 9.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J=
 8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.
 32-7.17 (m, 3H), 7.01-6.90 (m, 4H), 6.
 68 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=2.3
 25 , 8.3 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=4.3, 5.9 Hz,
 1H), 3.95 (dd, J=5.9, 14.2 Hz, 1H), 3.
 85 (s, 3H), 3.80-3.44 (m, 5H), 3.56 (s,
 3H), 3.05 (d, J=15.2 Hz, 1H), 2.74 (d,
 J=15.2 Hz, 1H), 1.09 (t, J=6.9 Hz, 3H)
 25), 1.06 (t, J=6.9 Hz, 3H)

【実施例158】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(
 3-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((5-メチルピリド-2-イル)
 アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

Rf = 0.24 (ジクロロメタン/メタノール = 100/3)

NMR (CDCl₃)

5 δ 9.48 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.
 .79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41-6.90
 (m, 8H), 6.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.46
 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H)
 , 3.90 (br, 2H), 3.72-3.45 (m, 4H), 3.
 62 (s, 3H), 3.10 (d, J=14.5 Hz, 1H), 2.
 61 (d, J=14.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.
 10 13 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.07 (t, 7.3 Hz,
 3H)

【実施例159】

(RS)-1-(ホルミルメチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウ
 レイド)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン
 15 -2-オン
 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェ
 ニル)ウレイド)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)イ
 ンドリン-2-オン (1.61 g) のアセトン (40 mL) 溶液に水 (10 mL)
 と濃塩酸 (1 mL) を加え混合物を2時間加熱還流した。反応液を水中に注ぎ、
 20 生成した沈殿物をろ取し、エーテルで洗浄して1.11 gの標題化合物を得た (収
 率79%)。

NMR (DMSO-d₆)

25 δ 10.06 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.32 (s, 1
 H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.3 Hz, 2H
), 7.28-6.82 (m, 8H), 6.82 (d, J=8.3 Hz,
 1H), 6.44 (dd, J=2.0, 7.8 Hz, 1H), 4.
 77 (d, J=18.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J=18.
 5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.89 (d, J=14.

6 Hz, 1H), 2.60 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

【実施例160】(RS)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)-1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

(RS)-1-(ホルミルメチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン(0.386g)のメタノール(50mL)溶解に室温でジメチルアミン塩酸塩(0.8g)を加え、続いてシアノ水素化ほう素ナトリウム(1.0g)を添加した。全混合物を室温で1日攪拌し、反応液を濃縮した。残留物をジクロルメタンで希釈し食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して得た粗生成物をジクロルメタンで洗浄して0.107gの標題化合物を得た(収率26%)。

NMR (CDCl₃)

δ 10.21 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32-6.84 (m, 10H), 6.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=1.9, 7.8 Hz, 1H), 3.94-3.59 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.62-2.08 (m, 3H), 2.25 (s, 9H)

【実施例161】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-(N-メチルアミノ)フェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-トリフルオロメチルカルボニル-N-メチルアミノ)フェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン(0.475g)のメタノール(50mL)溶液に室温で炭酸カリウム(0.50g)の水溶液(10mL)を加え、混合物を1日間攪拌し濃縮した。残留物を水で希釈しジ

クロルメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。粗生成物をクロロホルムから再結晶して0.26gの標題化合物を得た(収率65%)。

NMR (DMSO- d_6)

5 δ 9.67 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.27-7.06 (m, 7H), 6.98-6.89 (m, 3H), 6.47 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.49 (q, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 3.86 (dd, $J=5.6, 13.8$ Hz, 1H), 3.76-3.46 (m, 5H), 2.76 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 2.41 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.12 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J=5.0$ Hz, 3H)

15 【実施例162】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((5-インドリニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

実施例161で用いた(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-(N-トリフルオロメチルカルボニル-N-メチルアミノ)フェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの代わりに(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((1-トリフルオロメチルカルボニル)インドリン-5-イル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンを出発原料として用いること以外は実施例161と同様の操作で標題化合物を調製した。

NMR (DMSO- d_6)

25 δ 9.67 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36-6.86 (m, 10H), 6.41 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 3.85 (dd, $J=5.9, 14.2$ Hz, 1H), 3.7

6-3.24 (m, 7H), 2.87 (t, $J=8.3$ Hz, 2H),
 2.75 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.11 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)

- 5 【実施例163】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-ヒドロキシカルボニルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン
 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-メトキシカルボニルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.588 g) のメタノール (30 mL) 溶液に室温で水酸化カリウム (85%, 0.20 g) の水溶液 (5 mL) を加え、混合物を1日間攪拌し濃縮した。残留物を水で希釈しクロロホルムで洗浄した後、これに2N塩酸を加えることによりPHを2に調節した。生成した不溶物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後濃縮した。粗生成物を
 10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶離) で精製して、0.56 gの標題化合物を得た (収率98%)。

NMR (DMSO- d_6)

- 20 δ 12.95-12.45 (br, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.30-6.83 (m, 8H), 4.76-4.66 (m, 1H), 3.86 (dd, $J=5.7, 13.7$ Hz, 1H), 3.78-3.40 (m, 5H), 2.94 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.11 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)
 25

【実施例164】 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

実施例163で用いた(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メトキシカルボニルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの代わりに(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メトキシカルボニルメチルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンを出発原料として用いること以外は実施例163と同様の操作で標題化合物を調製した。

NMR (CDCl₃)

10 δ 8.73 (s, 1H), 7.55-7.37 (br, 1H), 7.32-6.77 (m, 14H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.08 (dd, J=5.7, 14.3 Hz, 1H), 3.85-3.35 (m, 7H), 2.95 (d, J=15.2 Hz, 1H), 2.64 (d, J=15.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.15 (t, J=6.4 Hz, 3H), 1.11 (t, J=6.8 Hz, 3H)

【実施例165】(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-ヒドロキシカルボニルフェニル)ウレイド)-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

20 実施例163で用いた(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メトキシカルボニルフェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの代わりに(RS)-3-(N'-(4-エトキシカルボニルフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)

25)インドリン-2-オンを出発原料として用いること以外は実施例163と同様の操作で標題化合物を調製した。

Rf=0.05 (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)

NMR (DMSO-d₆)

δ 9.97 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H)
), 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.44–6.89
 (m, 11H), 4.75 (dd, $J=4.0, 5.4$ Hz, 1H)
 , 3.88 (dd, $J=5.4, 13.2$ Hz, 1H), 3.74–
 5 3.22 (m, 5H), 2.86 (d, $J=15.1$ Hz, 1H),
 2.51 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H),
 1.14 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.3$
 Hz, 3H)

【実施例166】(RS)–3–(N'–(4–アミノフェニル)ウレイド)–
 10 1–(2,2–ジエトキシエチル)–3–((4–メチルフェニル)アミノカル
 ボニルメチル)インドリン–2–オン

(RS)–1–(2,2–ジエトキシエチル)–3–((4–メチルフェニル)
 アミノカルボニルメチル)–3–(N'–(4–ニトロフェニル)ウレイド)イ
 ンドリン–2–オン(0.62g)と5%パラジウム炭素(20mg)のエタノ
 ール(100mL)懸濁液を水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。反応液を
 15 セライトでろ過し、ろ液を濃縮した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶離)で精製して0.33gの標題
 化合物を得た(収率57%)。

NMR (CDCl₃)

20 δ 8.31 (s, 1H), 7.33–6.94 (m, 11H), 6.6
 2 (s, 1H), 6.50 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.75
 (dd, $J=4.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J=5$
 . 9, 14.1 Hz, 1H), 3.79–3.52 (m, 7H), 2
 . 92 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J=14.$
 25 6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (t, $J=7.3$
 Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

【実施例167】(RS)–1–(2,2–ジエトキシエチル)–3–(N'–
 (4–ジメチルアミノフェニル)ウレイド)–3–((4–メチルフェニル)アミ

ノカルボニルメチル) インドリン-2-オン

(RS)-3-(N'-(4-アミノフェニル)ウレイド)-1-(2,2-ジ
 エトキシエチル)-3-((4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル)イ
 ンドリン-2-オン(0.148g)のメタノール(20mL)溶液にホルマリ
 ン水溶液(0.1mL)とシアノ水素化ほう素ナトリウム(0.104g)を順
 次加えた。さらに塩酸(2規定)で反応液を中性に調整した後、モレキュラーシ
 ーズ4Aを添加し、全混合物を室温で3時間攪拌した。反応液をセライトで濾
 過し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水で洗浄した。有
 機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィーで精製(ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶離)して0.1
 20gの標題化合物を得た(収率77%)。

Rf=0.11(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)

NMR(CDC1₃)

δ 8.32(s, 1H), 7.35-6.54(m, 13H), 6.4
 1(s, 1H), 4.76(dd, J=3.9, 6.3Hz, 1H)
 , 3.99(dd, J=6.3, 13.7Hz, 1H), 3.81-
 3.53(m, 5H), 2.91(d, J=15.1Hz, 1H),
 2.89(s, 6H), 2.51(d, J=15.1Hz, 1H),
 2.31(s, 3H), 1.16(t, J=6.3Hz, 3H), 1
 .11(t, J=6.3Hz, 3H)

実施例168-170

実施例71で用いた(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'
 -(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンのかわりに(4-メ
 チルフェニル)ウレイド部位を各種ウレイドに置換した化合物を出発原料として
 用い、かつ実施例71で用いたN-パラトリル-2-ブロモアセトアミドの代わ
 りに各種ブロモアセトアミド誘導体を反応剤として用いること以外は実施例71
 と同様の操作で以下に示す化合物を調製した。

【実施例168】(RS)-3-((4-クロルフェニル)アミノカルボニルメ

チル) - 3 - (N' - (4-クロルフェニル) ウレイド) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) インドリン-2-オン

Rf = 0.29 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.51 (s, 1H), 7.44-7.00 (m, 14H), 4.78 (dd, J=4.9, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=5.4, 14.2 Hz, 1H), 3.83-3.48 (m, 5H), 2.99 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.68 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.00-1.08 (m, 6H)

10 **【実施例169】** (RS) - 3 - ((4-クロルフェニル) アミノカルボニルメチル) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (4-メトキシフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (DMSO-d₆)

15 δ 10.14 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.57-6.70 (m, 13H), 4.72 (dd, J=4.3, 5.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, J=5.9, 14.4 Hz, 1H), 3.71-3.50 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 2.88 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.52 (d, J=14.8 Hz, 1H), 1.11 (t, J=7.8 Hz, 3H), 1.08 (t, J=7.3 Hz, 3H)

20 3 Hz, 3H)

【実施例170】 (RS) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - ((4-フルオロフェニル) アミノカルボニルメチル) - 3 - (N' - (4-フルオロフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

25 δ 8.40 (s, 1H), 7.42-6.78 (m, 14H), 4.78 (dd, J=4.3, 5.9 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=5.9, 14.5 Hz, 1H), 3.81-3.52 (m, 5H), 2.98 (d, J=14.5 Hz, 1H), 2.63 (d, J=14

. 5 Hz, 1H), 1.17 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.12 (t, J=6.9 Hz, 3H)

【参考例26】ブromo酢酸(L-メントール)及びブromo酢酸(D-メントール)

ブromo酢酸(83.4g)と(LまたはD)-メントール(78.1g)のトルエン(1L)溶液にパラトルエンスルホン酸(300mg)を加え、反応で生成する水をトルエンと共に沸蒸留で除きながら混合物を6時間加熱還流した。反応液を飽和重曹水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、濃縮した。残留物を減圧蒸留して128gの標題化合物を得た(収率93%)。

NMR (CDCl₃)

10 δ 4.73 (dt, J=5, 10 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.20-0.80 (m, 9H), 0.89 (d, J=7 Hz, 6H), 0.79 (d, J=7 Hz, 3H)

【実施例171】3-(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(L-メントキシ)カルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン及び1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(L-メントキシ)カルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの単一ジアステレオマー(HPLC後成分)

実施例71で用いたN-パラトリル-2-ブromoアセトアミドの代わりにブromo酢酸(L-メントール)を反応剤として用いること以外は実施例71と同様の操作で3-(RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(L-メントキシ)カルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンを調製し高速液体クロマトグラフィーで分析した。

HPLC 前成分 53部(リテンションタイム=38min)

後成分 47部(リテンションタイム=42min)

25 条件 カラム: YMC-Pack CN A-514 (6.0mmφ × 30cm), 展開溶媒: ヘキサン/イソプロパノール=100/1, 流速: 1.0mL/min, 検出: UV254nm

これをジイソプロピルエーテルから2回再結晶して1-(2,2-ジエトキシエ

チル) - 3 - (L-メントキシ) カルボニルメチル - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン - 2 - オンの単一のジアステレオマー (HPLC後成分) を針状結晶として得た。

HPLC リテンションタイム = 4.2 min

5 条件 カラム: YMC-Pack CN A-514 (6.0 mm ϕ \times 30 cm), 展開溶媒: ヘキサン/イソプロパノール = 100/1, 流速: 1.0 mL/min, 検出: 254 nm

NMR (CDCl₃)

10 δ 7.33-7.18 (m, 3H), 7.18-6.91 (m, 5H), 6.87 (s, 2H), 4.76 (dd, J = 4.4, 5.5 Hz, 1H), 4.69 (dt, J = 3.8, 10.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 5.5, 13.1 Hz, 1H), 3.88-3.45 (m, 5H), 2.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.88-0.99 (m, 9H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

20 【実施例 172】 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (L-メントキシ) カルボニルメチル - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン - 2 - オンの単一ジアステレオマー (HPLC前成分)

25 (RS) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン - 2 - オン (10.4 g) の乾燥テトラヒドロフラン (500 mL) 溶液にリチウム-tert-ブトキシドの乾燥テトラヒドロフラン溶液 (0.5 M, 52.5 mL - ノルマルブチルリチウムと tert-ブタノールから調製) を窒素雰囲気下室温でゆっくり加え、この混合物を同温で30分攪拌後、0°Cでブromo酢酸 (L-メントシル) (8.10 g) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (30 mL) 溶液を滴下した。この混合物を0°Cで8時間攪拌したの

ち、食塩水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1で溶離）で処理し、さらにメタノール水から再結晶して7.55gの標題化合物を得た（収率48％）。

5 HPLC リテンションタイム＝38min

条件 カラム：YMC-Pack CN A-514（6.0mmφ × 30cm），展開溶媒：ヘキサン／イソプロパノール＝100／1，
流速：1.0mL/min，検出：254nm

Rf＝0.44（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）

10 NMR（CDCl₃）

δ 7.41－6.91（m, 8H），6.88（s, 1H），6.73（s, 1H），4.75（dd, J＝4.6, 5.7Hz, 1H），4.64（dt, J＝4.1, 11.1Hz, 1H），3.95（d, J＝5.7, 14.6Hz, 1H），3.89－3.45（m, 5H），3.03（d, J＝15.1Hz, 1H），2.61（d, J＝15.1Hz, 1H），2.26（s, 3H），1.98－1.80（br, 1H），1.80－1.55（br, 3H），1.55－1.30（br, 1H），1.30－0.75（br, 4H），1.17（t, J＝6.8Hz, 3H），1.11（t, J＝7.0Hz, 3H），0.88（d, J＝6.5Hz, 3H），0.83（d, J＝7.0Hz, 3H），0.64（d, J＝6.8Hz, 3H）

【実施例173】1－（2,2－ジエトキシエチル）－3－（D－メントキシ）カルボニルメチル－3－（N'－（4－メチルフェニル）ウレイド）インドリン－2－オンの単一ジアステレオマー（HPLC前成分）

25 実施例172で用いたブロモ酢酸（L－メンチル）の代わりにブロモ酢酸（D－メンチル）を反応剤として用いること以外は実施例172と同様の操作で標題化合物を調製した。

HPLC リテンションタイム＝38min

条件 カラム: YMC-Pack CN A-514 (6.0mmφ × 30cm), 展開溶媒: ヘキサン/イソプロパノール=100/1, 流速: 1.0mL/min, 検出: 254nm

Rf=0.44 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1):

5 NMR (CDCl₃)

δ 7.41-6.91 (m, 8H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.75 (dd, J=4.6, 5.7Hz, 1H), 4.64 (dt, J=4.1, 11.1Hz, 1H), 3.95 (dd, J=5.7, 14.6Hz, 1H), 3.89-3.45 (m, 10 5H), 3.03 (d, J=15.1Hz, 1H), 2.61 (d, J=15.1Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98-1.80 (br, 1H), 1.80-1.55 (br, 3H), 1.55-1.30 (br, 1H), 1.30-0.75 (br, 4H), 1.17 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.83 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.64 (d, J=6.8Hz, 3H)

【実施例174】 (+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

20 (1) (+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-ヒドロキシカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

3-(+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(L-メントキシ)カルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (5.30g) のメタノール (150mL) 溶液に室温で水酸化カリウム (85%, 1.00g) の水溶液 (30mL) を加え、混合物を3時間加熱還流し、濃縮した。残留物に水を加えクロロホルムで洗浄した後、これに2N塩酸を加えることによりPHを2に調節した。生成した不溶物を酢酸エチルで抽出し、

有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮して2.8gの標題化合物を得た。

NMR (CDCl₃)

5 δ 7.74 (s, 1H), 7.35-6.70 (m, 10H), 4.73 (dd, J=4.4, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=5.9, 14.6 Hz, 1H), 3.86-3.38 (m, 5H), 2.90 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.65 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.13 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.08 (t, J=6.8 Hz, 3H)

10 (2) (+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

15 (+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-ヒドロキシカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (2.8g) をジクロルメタン (100 mL) に溶かし、4-ジメチルアミノピリジン (1.20 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (1.90 g)、パラトルイジン (1.10 g) を順次加えた。混合物を18時間攪拌し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶離) で精製し
20 3.90gの標題化合物を白色粉末として得た (収率81%)。本化合物の光学純度は光学活性カラム (CHIRALCEL OD, ダイセル化学工業製) を用いた高速液体クロマトグラフィーによる分析で純品であった。

R_f = 0.21 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) :

25 NMR (CDCl₃)

δ 8.33 (s, 1H), 7.33-6.91 (m, 14H), 4.77 (dd, J=4.4, 5.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=5.6, 14.1 Hz, 1H), 3.82-3.48 (m, 5H),

2. 97 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2. 57 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2. 30 (s, 3H), 2. 22 (s, 3H), 1. 16 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1. 11 (t, $J=6.8$ Hz, 1H)

5 $[\alpha]_D^{25}=27.9^\circ$ ($C=3.05$, CHCl_3)

【実施例175】

(-) -1- (2, 2-ジエトキシエチル) -3- (4-メチルフェニル) アミノカルボニルメチル-3- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

10 1- (2, 2-ジエトキシエチル) -3- (L-メントキシ) カルボニルメチル-3- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オンの単一ジアステレオマー (HPLC前成分、1. 26 g) のエタノール (20 mL) 溶液に室温で水酸化カリウム (85%, 0. 07 g) の水溶液 (10 mL) を加え、混合物を70℃で1時間攪拌し、濃縮した。残留物に水を加えクロロホルムで洗

15 浄した後、これに2N塩酸を加えることによりPHを2に調節した。生成した不溶物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後濃縮して0. 88 gの(-) -1- (2, 2-ジエトキシエチル) -3-ヒドロキシカルボニルメチル-3- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オンを得た。これをジクロルメタン (50 mL) に溶かし、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) -カルボジイミド塩酸塩 (0. 52 g)、

20 パラトルイジン (0. 29 g) を順次加えた。混合物を18時間攪拌し、反応液濃縮を酢酸エチルで希釈し、希塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶離) で精製し0. 90 gの標題化合物を白色粉末として得た (収率90%)。本化合物の光学活性カラム (CHIRALCEL OD, ダイセル化学工業製) を用いた高速液体クロマトグラフィーによる分析で純品であった。: Rf, NMRは実施例174の化合物と同等。: $[\alpha]_D^{25}=-27.6^\circ$ ($C=1.00$, CHCl_3)

25

実施例 176-181

実施例 174 で用いたパラトルイジンの代わりに各種アミンまたはアルコールを反応剤として用いること以外は実施例 174 と同様の操作で以下の化合物を調製した。

- 5 【実施例 176】 (+) -1- (2, 2-ジエトキシエチル) -3- (4-ヨードフェニル) アミノカルボニルメチル-3- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMR (CDCl₃)

- 10 δ 8.60 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 2H),
7.32-6.94 (m, 11H), 6.84 (s, 1H), 4.77 (dd, J=4.4, 6.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=6.3, 10.4 Hz, 1H), 3.82-3.46 (m, 5H),
2.96 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.20-1.07 (m,
15 6H)

【実施例 177】 (+) -1- (2, 2-ジエトキシエチル) -3- (2-ブロモエトキシ) カルボニルメチル-3- (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

R_f = 0.14 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)

- 20 NMR (CDCl₃)

- δ 7.31-7.22 (m, 2H), 7.16-6.98 (m, 6H)
, 6.61 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.73 (dd, J=4.9, 5.9 Hz, 1H), 4.38 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, J=5.9, 8.3 Hz, 1H), 3.84-3.51 (m, 5H), 3.42 (t, J=6.3 Hz, 2H)
25 , 2.28 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.3 Hz, 3H),
1.13 (t, J=7.8 Hz, 3H)

MS (m/e) 563, 561 (M⁺), 517, 515, 438, 158,

103

【実施例178】 (+) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (2-ヨードエトキシ) カルボニルメチル - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン - 2 - オン

5 Rf = 0.14 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)

NMR (CDCl₃)

10 δ 7.31-6.98 (m, 8H), 6.50 (s, 2H), 4.75 (dd, J=4.9, 5.8 Hz, 1H), 4.34 (dt, J=1.5, 6.9 Hz, 2H), 3.96 (dd, J=5.8, 14.2 Hz, 1H), 3.85-3.52 (m, 5H), 3.19 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.93 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.64 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.13 (t, J=7.3 Hz, 3H)

15 MS (m/e) 609 (M⁺), 563, 535, 414, 103

$[\alpha]_{D^{25}} = +8.6^\circ$ (C=1.00, CHCl₃)

【実施例179】 (+) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) - 3 - ((5-メチルピリド-2-イル) アミノカルボニルメチル) インドリン - 2 - オン

20 NMRは実施例138の化合物と同等。: $[\alpha]_{D^{25}} = +53.76^\circ$ (C=1.09, CHCl₃)

【実施例180】 (+) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - ((4-(N, N-ジメチルアミノ) フェニル) アミノカルボニルメチル) - 3 - (N' - (4-メチルフェニル) ウレイド) インドリン - 2 - オン

25 NMRは実施例130の化合物と同等。: $[\alpha]_{D^{25}} = +55.09^\circ$ (C=1.02, CHCl₃)

【実施例181】 (+) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - ((2-メトキシピリド-5-イル) アミノカルボニルメチル) - 3 - (N' - (4-メチ

ルフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン

NMRは実施例143の化合物と同等。: $[\alpha]_D^{25} = +22.54$ (C=1.02, CHCl₃)

実施例182-184

- 5 実施例175で用いたパラトルイジンの代わりに各種アミンを反応剤として用いること以外は実施例175と同様の操作で以下の化合物を調製した。

【実施例182】 (一)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-3-((5-メチルピリド-2-イル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

- 10 NMRは実施例138の化合物と同等。: $[\alpha]_D^{25} = -58.83^\circ$ (C=1.03, CHCl₃)

【実施例183】 (一)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

- 15 NMRは実施例130の化合物と同等。: $[\alpha]_D^{25} = -60.91^\circ$ (C=1.06, CHCl₃)

【実施例184】 (一)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-((2-メトキシピリド-5-イル)アミノカルボニルメチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

- 20 NMRは実施例143の化合物と同等。: $[\alpha]_D^{25} = -25.19^\circ$ (C=1.04, CHCl₃)

【実施例185】 (3RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(L-メントキシ)カルボニルメチル-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

- 25 (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.207g) の乾燥ジメチルスルホキシド (4mL) 溶液にカリウムtertブトキシドの乾燥ジメチルスルホキシド溶液 (1M、0.5mL) を窒素雰囲気下室温に加え、この混合物を30分攪

5 拌後ブromo酢酸（L-メントール）（0.166 g）の乾燥ジメチルスルホキシド
 （2 mL）溶液を滴下した。この反応液を同温で30分攪拌し、食塩水中に注ぎ
 エーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濃縮し残
 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1で
 10 溶離）で精製して0.170 gの標題化合物を得た（収率56％）。本化合物を
 高速液体クロマトグラフィーで分析し、両ジアステレオマーがほぼ1：1で混合
 していることを確認した。

HPLC 前成分 56部（リテンションタイム＝47min）

後成分 44部（リテンションタイム＝52min）

10 条件 カラム：YMC-Pack CN A-514 （6.0mmφ
 ×30cm）、展開溶媒：ヘキサン／イソプロパノール＝100
 ／1、流速：1.0mL/min、検出：UV254nm

Rf＝0.36（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）

NMR（CHCl₃）

15 δ 7.30－7.20（m, 2H）, 7.16－6.92（m, 5H）
 , 6.79－6.75（m, 2H）, 6.57－6.52（m, 1H）
 , 4.80－4.75（m, 1H）, 4.72－4.62（m, 1
 H）, 3.99－3.51（m, 6H）, 3.71（s, 3H）, 3
 .01（d, J＝14.8Hz, 0.5H）, 2.96（d, J＝1
 20 5.2Hz, 0.5H）, 2.62（d, J＝15.2Hz, 0.5
 H）, 2.54（d, J＝14.8Hz, 0.5H）, 1.83－1
 .71（br, 1H）, 1.65－1.59（m, 4H）, 1.42
 －0.57（m, 3H）, 1.21－1.09（m, 6H）, 0.8
 9（d, J＝6.9Hz, 1.5H）, 0.88（d, J＝6.9H
 25 z, 1.5H）, 0.82（d, J＝6.9Hz, 1.5H）, 0.
 77（d, J＝6.9Hz, 1.5H）, 0.70（d, J＝6.9
 Hz, 1.5H）, 0.64（d, J＝6.9Hz, 1.5H）

【実施例186】1－（2,2-ジエトキシエチル）－3－（L-メントキシ）

カルボニルメチル-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの単一ジアステレオマー (HPLC前成分)

出発原料に (RS)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンを用いて、実施例172と同様の反応を行った後、イソプロピルエーテルから再結晶することにより標題化合物を針状結晶として得た (収率32%)。本化合物を高速液体クロマトグラフィーで分析し、成分は単一のジアステレオマーのみであることを確認した。

HPLC リテンションタイム=47min

条件 カラム: YMC-Pack CN A-514 (6.0mmφ
10 ×30cm)、展開溶媒: ヘキサン/イソプロパノール=100
 /1, 流速: 1.0mL/min、検出: UV254nm

Rf=0.36 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

NMR (CHCl₃)

δ 7.29-7.24 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H)
15 , 6.70 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.95-6.91 (m,
 , 2H), 6.79-6.73 (m, 2H), 6.53 (dd, J=
 2.0, 8.2Hz, 1H), 4.77 (dd, J=5.3, 5.9
 Hz, 1H), 4.75-4.61 (m, 1H), 3.93 (dd,
 J=5.9, 15.9Hz, 1H), 3.85 (dd, J=5.3,
20 15.9Hz, 1H), 3.73-3.54 (m, 4H), 3.70
 (s, 3H), 1.91 (br, 1H), 1.87 (br, 1H),
 1.67 (m, 4H), 1.36-0.71 (m, 3H), 1.19
 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.11 (t, J=6.9Hz, 3
 H), 0.88 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.83 (d, J=
25 7.3Hz, 1H), 0.66 (d, J=7.0Hz, 3H)

【実施例187】 1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(D-メントキシ)カルボニルメチル-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの単一ジアステレオマー (HPLC前成分)

出発原料に (R S) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (N' - (3-メトキシフェニル) ウレイド) インドリン-2-オンを用い、反応剤としてプロモ酢酸 (L-メンチル) のかわりにプロモ酢酸 (D-メンチル) を用いて実施例 172 と同様の反応を行った後、イソプロピルエーテルから再結晶することにより
5 標題化合物を針状結晶として得た (収率 32%)。本化合物を高速液体クロマトグラフィーで分析し、成分は単一のジアステレオマーのみであることを確認した。実施例 186 の化合物の鏡像体なので、HPLC、NMR のデータはそれと同等である。

【実施例 188】 (+) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (4-メチル
10 フェニル) アミノカルボニルメチル-3 - (N' - (3-メトキシフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン
1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - (L-メントキシ) カルボニルメチル-3 - (N' - (3-メトキシフェニル) ウレイド) インドリン-2-オンの単
-ジアステレオマー (HPLC 前成分, 2.57 g) のエタノール (150 mL)
15 溶液に室温で水酸化カリウム (85%, 0.60 g) の水溶液 (50 mL) を加え、混合物を 1 時間加熱還流し、濃縮した。残留物に水を加えクロロホルムで洗浄した後、これに 2 N 塩酸を加えることにより PH を 2 に調節した。生成した不
溶物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後濃縮して 1.90 g の (+) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - ヒドロキシカルボ
20 ニルメチル-3 - (N' - (3-メトキシフェニル) ウレイド) インドリン-2-オンを得た。

(+) - 1 - (2, 2-ジエトキシエチル) - 3 - ヒドロキシカルボニルメチル-3 - (N' - (3-メトキシフェニル) ウレイド) インドリン-2-オン (0.5 g) ジクロルメタン (30 mL) に溶かし、1-エチル-3 - (3-ジメチル
25 アミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (0.22 g)、パラトルイジン (0.20 g) を順次加えた。混合物を 9 時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸と飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。粗生生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=

2/1で溶離)で精製し0.49gの標題化合物を白色粉末として得た。

R_f = 0.21 (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) :

NMR (CDCl₃)

5 δ 8.15 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 6H), 7.13
 -6.91 (m, 6H), 6.73 (d, J=7.3 Hz, 1H),
 6.50 (dd, J=2.4, 7.8 Hz, 1H), 4.79 (dd
 , J=4.4, 5.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=5.9,
 14.1 Hz, 1H), 3.86-3.52 (m, 5H), 3.67
 (s, 3H), 2.98 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.54
 10 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.18
 , (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, J=6.8 Hz,
 3H)

[α]_D²⁵ = +33.8° (C=1.07, CHCl₃)

15 【実施例189】 (-)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メチ
 ルフェニル)アミノカルボニルメチル-3-(N'-(3-メトキシフェニル)
 ウレイド)インドリン-2-オン
 1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(D-メントキシ)カルボニルメチル
 -3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの単
 -ジアステレオマー (HPLC前成分, 1.89g)のエタノール(100mL)
 20 溶液に室温で水酸化カリウム(85%, 0.46g)の水溶液(30mL)を加
 え、混合物を80℃で2時間攪拌し、濃縮した。残留物に水を加えクロロホルム
 で洗浄した後、これに2N塩酸を加えることによりPHを2に調節した。生成し
 た不溶物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後濃縮し
 25 卡尔ボニルメチル-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリ
 ン-2-オンを得た。

(-)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-ヒドロキシカルボニルメチル
 -3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン(0.

- 50 g) をジクロルメタン (30 mL) に溶かし、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (0.22 g)、パラトルイジン (0.20 g) を順次加えた。混合物を9時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸と飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。粗生生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶離) で精製し0.46 gの標題化合物を白色粉末として得た。実施例188の化合物の鏡像体なのでNMRのデータはそれと同等である。

$$[\alpha]_D^{25} = -36.9^\circ \quad (C=1.02, \text{CHCl}_3)$$

実施例190-191

- 10 実施例188で用いたパラトルイジンの代わりに各種アミンを反応剤として用いること以外は実施例188と同様の操作で以下の化合物を調製した。

【実施例190】 (+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((5-メチルピリド-2-イル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

- 15 R_f、NMRは実施例158の化合物と同等。

$$[\alpha]_D^{25} = +54.08^\circ \quad (C=1.03, \text{CHCl}_3)$$

【実施例191】 (+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((4-(N',N'-ジメチルアミノ)フェニル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

- 20 R_f、NMRは実施例156の化合物と同等。

$$[\alpha]_D^{25} = +61.79^\circ \quad (C=1.00, \text{CHCl}_3)$$

実施例192-193

実施例189で用いたパラトルイジンの代わりに各種アミンを反応剤として用いること以外は実施例189と同様の操作で以下の化合物を調製した。

- 25 【実施例192】 (-)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(3-メトキシフェニル)ウレイド)-3-((5-メチルピリド-2-イル)アミノカルボニルメチル)インドリン-2-オン

R_f、NMRは実施例158の化合物と同等。

$[\alpha]_D^{25} = -54.91^\circ$ (C=1.01, CHCl₃)

【実施例193】 (−) −1−(2, 2−ジエトキシエチル) −3−(N′ −(3−メトキシフェニル) ウレイド) −3−((4−(N′ N−ジメチルアミノ) フェニル) アミノカルボニルメチル) インドリン−2−オン

5 Rf、NMRは実施例156の化合物と同等。

$[\alpha]_D^{25} = -63.99^\circ$ (C=1.00, CHCl₃)

【実施例194】 (+) −1−(2, 2−ジエトキシエチル) −3−((4−(N, N−ジメチルアミノ) フェニル) アミノカルボニルメチル) −3−(N′ −(4−メチルフェニル) ウレイド) インドリン−2−オン硫酸水素カリウム塩

10 実施例180で得られた化合物と1当量の硫酸水素カリウムを混合しメタノールから再結晶して標記化合物を針状結晶として得た。

m. p. 180°C (decomp.)

NMR (DMSO−d₆)

15 δ 9.98 (br, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.25−6.80 (m, 11H), 4.75−4.69 (m, 1H), 3.85 (dd, J=5.8, 14.6 Hz, 1H), 3.77−3.44 (m, 5H), 2.83 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.47 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 20 1.11 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.07 (t, J=6.8 Hz, 3H)

$[\alpha]_D^{24} = +98.88^\circ$ (C=0.72, MeOH)

【参考例27】 1−(2, 2−ジエトキシエチル) −インドール

25 インドール (12 g) のジメチルスルホキシド (100 mL) に溶液に室温で水素化ナトリウム (6.5 g) を加えた。混合物を同温で1時間攪拌後、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (20 mL) を添加しこの混合物を50°Cで1時間攪拌した。反応液を冷却後水中に注ぎ生成物をエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥、濃縮し23 gの標題化合物を得た。

NMR (CDCl₃)

5 δ 7.60 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.26-7.03 (m, 3H), 6.48 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.64 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.79-3.47 (m, 2H), 3.42-3.24 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.3 Hz, 6H)

【参考例28】1-(2,2-ジエトキシエチル)-3,3-ジクロロ-インドリン-2-オン

10 1-(2,2-ジエトキシエチル)-インドール(23g)とリン酸二水素カリウム(31g)の酢酸エチル(1L)懸濁液に氷冷下、次亜塩素酸ナトリウム水溶液(5%, 700mL)を加え同温で10分間攪拌した。混合物を水、炭酸カリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。これを減圧下濃縮して31gの標題化合物を得た。

15 R_f = 0.50 (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)

NMR (CDCl₃)

20 δ 7.61 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.22-6.98 (m, 2H), 4.74 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.86-3.67 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.3 Hz, 6H)

【参考例29】1-(2,2-ジエトキシエチル)-イサチン

25 1-(2,2-ジエトキシエチル)-3,3-ジクロロ-インドリン-2-オン(31g)のジメチルスルホキシド(200mL)溶液に、反応温度が20°Cを越えないようにして水酸化ナトリウム水溶液(14.5g/50mL)を滴下し同温で45分攪拌した。この混合物に濃塩酸(15.5mL)をゆっくり加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後濃縮して25gの標題化合物を得

た。

$R_f = 0.83$ (クロロホルム/メタノール = 20/1)

NMR (CDCl₃)

5 δ 7.75–6.95 (m, 4H), 4.71 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 3.89–3.40 (m, 6H), 1.16 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 6H)

【実施例195】(RS)–1–(2, 2–エトキシエチル)–3–(N'–(4–メチルフェニル)ウレイド)インドリン–2–オン

10 イサチン(176 g)をメタノール(3.8 L)に加温溶解させ、塩酸O–メチルヒドロキシルアミン(100 g)と酢酸ナトリウム3水和物(136 g)の水(400 mL)溶液を加えた。この混合物を室温で10分間攪拌し、濃縮した。残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮して192 gの3–メトキシイミノ–インドリン–2–オンを得た(収率91%)。この粗生成物は精製せずに次反応に用いた。

15 NMR (CDCl₃)

δ 9.36 (br, 1H), 7.94 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.3, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dt, $J = 1.0, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.31 (s, 3H)

20 窒素気流気下、N, N–ジメチルホルムアミド(1 L)中に懸濁した水素化ナトリウム(60%油状、50 gをヘキサン洗浄したもの)に0°Cで3–メトキシイミノ–インドリン–2–オン(176 g)のN, N–ジメチルホルムアミド(3 L)溶液を滴下した。この混合物にN, N–ジメチルホルムアミド(1 L)とプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(330 mL)を加え70°Cに
25 加熱しさらに45時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して284 gの1–(2, 2–ジエトキシエチル)–3–メトキシイミノ–インドリン–2–オンを得た(収率97%)。

NMR (CDCl₃)

δ 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.36 (dt, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 4.70 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.85 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.79-3.43 (m, 4H), 1.14 (t, J=7.3 Hz, 6H)

1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-メトキシイミノインドルリン-2-オン (0.51 g) のエタノール (30 mL) 溶液の 5% パラジウム炭素 (50 mg) と 2 規定塩酸 (1 mL) を加え、この懸濁液を水素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。この残留物をトルエン (30 mL) に懸濁し、0°C でトリエチルアミン (0.25 mL) とパラトリルイソシアナート (0.27 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、水洗して 0.55 g の標題化合物を得た。

NMR (DMSO-d₆)

δ 8.63 (s, 1H), 7.33-7.16 (m, 4H), 7.12-7.16 (m, 4H), 5.05 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.77-4.63 (m, 1H), 3.84 (dd, J=5.7, 14.6 Hz, 1H), 3.77-3.40 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.08 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3H)

【実施例 196】 (+)-3-(p-ブロモベンジロキシ)カルボニルメチル-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドルリン-2-オン

(+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-ヒドロキシカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドルリン-2-オン (0.336 g) をジメチルスルホキシド (10 mL) に溶かし、4-ジメチルアミノピリジン (0.108 g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (0.170 g)、4-ブロモベンジルアルコール (0.

166 g) を順次加えた。混合物を18時間攪拌し、濃縮した。残留物をエーテルで希釈し、希塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1で溶離）で精製し0.219 gの標題化合物を白色粉末として得た（収率48%）。

NMR (CDCl₃)

δ 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.30-6.80 (m, 10H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.05 (d, J=12.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J=12.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=4.9, 5.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=5.9, 14.6 Hz, 1H), 3.83-3.30 (m, 5H), 2.97 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.65 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.10 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【実施例197】 3-(+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)-3-((1R-1-メチルプロポキシ)カルボニルメチル)インドリン-2-オン

実施例196で用いた4-ブロモベンジルアルコールの代わりにR-2-ブタノールを反応剤として用いること以外は実施例196と同様の操作で標題化合物を調製した。

NMR (CDCl₃)

δ 7.30-7.20 (m, 2H), 7.13-6.92 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.87-4.70 (m, 2H), 3.95 (dd, J=5.9, 14.1 Hz, 1H), 3.86-3.46 (m, 5H), 2.95 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.56 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.55-1.37 (m, 2H), 1.21-1.0

0 (m, 9H), 0.81 (t, $J=8.1$ Hz, 3H)

【実施例198】 (+)-1-ホルミルメチル-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

- 5 (+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.227 g) のアセトン (5 mL) 溶液に6規定塩酸 (5 mL) 加え、10分間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物を酢酸エチルで希釈し、食塩水で2度洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し0.189 gの標題化合物を粗生成品として得た。

NMR (CDCl₃)

- 15 δ 9.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31-6.84 (m, 12H), 6.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

【実施例199】 (+)-1-ホルミルメチル-3-ヒドロキシカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

- 20 実施例198で用いた (+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの代わりに (+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-ヒドロキシカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンを出発原料として用いること以外は実施例198と同様の操作で標題化合物を調製した。

NMR (DMSO-d₆)

δ 9.61 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.33-6.94 (m, 10H), 4.68 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 4.5

4 (d, $J=18.5\text{ Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=15.8\text{ Hz}$, 1H), 2.56 (d, $J=15.8\text{ Hz}$, 1H), 2.17 (s, 3H)

【実施例200】3-(+)-1-ホルミルメチル-3-(L-メントキシ)カルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

実施例198で用いた(+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンの代わりに(+)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-3-(L-メントキシ)カルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オンを出発原料として用いること以外は実施例198と同様の操作で標題化合物を調製した。

NMR (CDCl₃)

δ 9.72 (s, 1H), 7.33-6.68 (m, 10H), 4.75-4.61 (m, 2H), 4.47 (d, $J=17.8\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=15.4\text{ Hz}$, 1H), 2.63 (d, $J=15.4\text{ Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.92-1.84 (br, 1H), 1.71-1.59 (br, 3H), 1.43-1.38 (br, 1H), 1.30-1.14 (br, 4H), 0.89 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.82 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 0.64 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H)

【実施例201】(+)-1-(2-ヒドロキシイミノエチル)-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン

(+)-1-ホルミルメチル-3-(4-メチルフェニル)アミノカルボニルメチル-3-(N'-(4-メチルフェニル)ウレイド)インドリン-2-オン (0.050 g) をメタノール (1 mL) に溶解させ、塩酸ヒドロキシルアミン (0.021 g) と酢酸ナトリウム (0.021 g) の水 (1 mL) 溶液を加え

た。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮した。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（ジクロルメタン／酢酸エチル＝1／1で溶離）して0.045gの標題化合物を得た。

5 Rf＝0.18（ジクロルメタン／酢酸エチル＝2／1）

NMR（CDCl₃－DMSO－d₆）

10 δ 10.09（br, 0.5H）, 9.62（br, 0.5H）, 8.69（br, 0.5H）, 7.57（br, 0.5H）, 7.43－7.38（m, 1H）, 7.30－7.14（m, 5H）, 7.06－6.77（m, 9H）, 4.71－4.52（m, 1.5H）, 4.30－4.18（m, 0.5H）, 2.89（d, J＝14.5Hz, 0.5H）, 2.85（d, J＝14.5Hz, 0.5H）, 2.51－2.40（m, 1H）, 2.26（s, 3H）, 2.19（s, 3H）

15 実施例化合物の構造式を表A、Bに示す。

【試験例1】モルモット遊離胃腺におけるガストリンレセプター結合試験

遊離胃腺の調製

20 チャン（Chang）等の方法[Biochem. Biophys. Res. Commun. 134, 895（1986）]に準じてモルモット遊離胃腺を調製した。ハートレー系雄性モルモットより胃粘膜を剥離し、洗浄の後緩衝液A（Eagle's MEM、2mM L-glutamine、25mMHEPES、pH7.4）中ではさみにより細断した。細断された組織を洗浄した後、0.025%Collagenase、0.01% Soy bean trypsin inhibitor、0.1%BSAを含む95% O₂、5%CO₂ガスを通気
25 された緩衝液A中でインキュベーションした（37℃、60分間）。組織からピペットにより胃腺を遊離させ、緩衝液Aで2回洗浄した後メッシュに通し濾過した。濾過された遊離胃腺を含む緩衝液Aを遠心分離することにより遊離胃腺を得た。

結合試験

上記のように調製されたモルモット遊離胃腺を緩衝液B (Hank's solution、10mM HEPES、0.2% BSA、pH7.4)に再懸濁した(モルモット1匹あたり10mlの緩衝液B)。

- 5 再懸濁された遊離胃腺懸濁液 200 μ lに 20 μ lの 125 I-Gastrin I human (最終濃度22.5 pM) および10 μ lの被験化合物あるいはその溶媒(全結合用)または10 μ MのPentagastrin (非特異的結合用)を添加し、緩衝液Bを加えて全量 1mlとした。25℃で45分間インキュベーションした後12000gで遠心分離し、上清を吸引除去した後遊
- 10 離胃腺中の放射活性を γ -カウンターにより測定した。

ガストリンレセプターへの特異的結合は全結合量と非特異的結合量の差より求め、被験化合物による特異的結合量の阻害率よりIC₅₀値を算出した。

結果を表Cに示す。

【試験例2】胃酸分泌抑制作用(幽門結紮Shayラット)

- 15 体重200g前後のSprague-Dawley系雄性ラットを24時間絶食(水は自由に与えた)して実験に供した。エーテル麻酔下で開腹し、幽門部を結紮した後に開腹部を閉じ、絶食絶水下に放置した。4時間後にエーテル麻酔により致死させ、胃を摘出し胃液を採取した。採取した胃液は胃液量を測定した後3000rpmで遠心分離し、上清を分取し0.1N NaOH溶液によりpH
- 20 7.0まで滴定して胃液酸度を求めた。さらに胃液量と胃液酸度の積より胃酸排出量を算出し、下記の式より抑制率を求めた。被験化合物は、3%アラビアゴム溶液に懸濁し2ml/kgの容量を幽門結紮直後に十二指腸内に投与した。

抑制率 (%) = [(対照群の平均胃酸排出量 - 被験化合物投与群の平均胃酸排出量) / 対照群の平均胃酸排出量] X 100

- 25 結果を表Cに示す。

【試験例3】ラット大脳皮質におけるCCK-Bレセプター結合試験

チャン(Chang)等の方法[Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 4923 (1986)]に準じてラット大脳皮質膜画分を調製し

た。Sprague-Dawley系雄性ラットより脳を取り出し、氷冷下50 mM Tris-HCl緩衝液 (pH 7.4) に浸した後、大脳皮質を剥離した。同緩衝液中ではさみにより細断後、ポリトロンによりホモジナイズした。ホモジネートを2,500 gで遠心分離し、得られた上清を50,000 gで再度遠心分離した。沈渣を反応緩衝液 (10 mM HEPES、5 mM MgCl₂、1 mM EGTA、130 mM NaCl pH 6.5) に再浮遊させた。

結合試験

上記のように調製されたラット大脳皮質膜画分浮遊液150 μ lに20 μ lの¹²⁵I-CCK-8 sulfated (最終濃度15 pM) および10 μ lの被験化合物あるいはその溶媒 (全結合用) または1 μ MのCCK-8 sulfated (非特異的結合用) を添加し、反応緩衝液を加えて全量1 mlとした。25℃で120分間インキュベーションした後、GF/Bフィルター (Whatman) により濾過し、フィルターに吸着した膜画分の放射活性を γ -カウンターにより測定した。

15 CCK-Bレセプターへの特異的結合は全結合量と非特異的結合量の差より求め、被験化合物による特異的結合量の阻害率よりIC₅₀値を算出した。

結果を表Dに示す。

表Cから明らかなように本発明の化合物は優れたガストリン受容体拮抗作用を有しかつ胃酸分泌抑制作用を有することが確認された。

20 表Dから明らかなように本発明の化合物は優れたCCK-B受容体拮抗作用を有することが確認された。

25

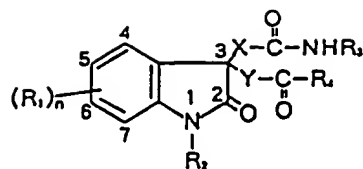


表 A - 1

实施例番号	(R ₁) _n	R ₂	X	R ₃	Y	R ₄
1	—	—CH ₂ —	NH	——CH ₃	NH	—NH——CH ₃
2	5-NO ₂	H	"	"	"	"
3	—	—CH ₂ CH=CH ₂	"	"	"	"
4	—	—	"	"	"	"
5	—	—CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	"	"	"	"
6	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	"	"	"	"
7	—	—CH ₂ CH(OCH ₃ OC ₂ H ₅)	"	"	"	"
8	—	H	"	"	"	"
9	—	H	"	—	"	—NH—
10	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	"	——CH ₃	"	—NH——CH ₃
11	—	"	"	——OCH ₃	"	—NH——OCH ₃
12	—	"	"	——COOCH ₃	"	—NH——COOCH ₃
13	—	"	"	——CN	"	—NH——CN
14	—	"	"	——F	"	—NH——F
15	—	"	"	——F	"	—NH——F
16	—	"	"	——NO ₂	"	—NH——NO ₂
17	—	"	"	——CF ₃	"	—NH——CF ₃
18	—	"	"	——F	"	—NH——F
19	—	"	"	——NC	"	—NH——NC
20	—	"	"	——Br	"	—NH——Br

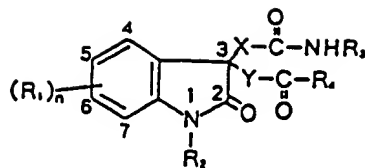


表 A - 2

实施例番号	(R ₁) _n	R ₂	X	R ₃	Y	R ₄
21	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	NH		NH	—NH—
22	—	H	CH ₂		CH ₂	—NH—
23	—	—CH ₂ —	"	"	"	"
24	—	CH ₃	"	"	"	"
25	—	—CH ₂ CO—	"	"	"	"
26	—	—CH ₂ —	"	"	"	"
27	—	—CH ₂ —	O	"	"	"
53a	—	—CH ₂ COOC ₂ H ₅	NH	"	"	OC ₂ H ₅
53b	—	H	"	"	"	"
54a	—	—CH ₂ CO—	"	"	"	
54b	—	H	"	"	"	"
55	—	"	"	"	"	OH
56	—	—CH ₂ COOH	"	"	"	"
57	—	H	"	"	"	—NH—
58	—	"	"	"	"	—N——CH ₃
59	—	"	"	"	"	—N—
60	—	"	CH ₂	"	NH	—CH ₂ —
61	—	—CH ₂ —	"	"	"	CH ₃
62	—	"	"	"	"	—NH—
63	—	—CH ₂ CO—	NH	"	CH ₂	"

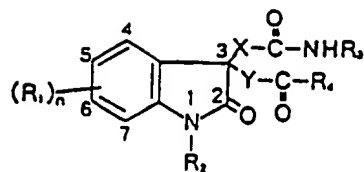


表 A - 3

实施例番号	(R ₁) _n	R ₂	X	R ₃	Y	R ₄
64	—	—CH ₂ COOC ₂ H ₅	NH		CH ₂	—NH—
65	—	—CH ₂ —	"	"	"	"
66	—	—CH ₂ CH ₂ —	"	"	"	"
67	—	CH ₃	"	"	"	"
68	—	—CH ₂ —	"	"	"	"
69	—	—CH ₂ OCH ₃	"	"	"	"
70	—	—CH ₂ CH(C ₂ H ₅) ₂	"	"	"	"
71	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	"	"	"	"
72	7-CH ₃	H	"	"	"	"
73	—		"	"	"	"
74	5-CH ₃	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	"	"	"	"
75	5-F	"	"	"	"	"
76	5-OCH ₃	"	"	"	"	"
77	5-Br	"	"	"	"	"
78	—	"	"		"	"
79	—	"	"		"	"
80	—	"	"		"	"
81	—	"	"		"	"
82	—	"	"		"	"
83	—	"	"		"	"

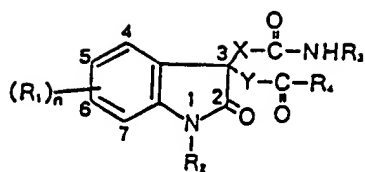


表 A - 4

实施例番号	(R ₁) _n	R ₁	X	R ₄	Y	R ₄
84	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	NH		CH ₂	—NH——CH ₃
85	—	"	"		"	"
86	—	"	"	C ₂ H ₅	"	"
87	—	"	"		"	"
88	—	"	"		"	"
89	—	"	"		"	"
90	—	"	"		"	"
91	—	"	"		"	"
92	—	"	"		"	"
93	—	"	"		"	"
94	—	"	"		"	"
95	—	"	"		"	"
96	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	"		"	"
97	—	—CH ₂ CHO	"	"	"	"
98	—		"	"	"	"
99	—	—CH ₂ CH(OCH ₂ -) ₂	"	"	"	"
100	—	—CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	"	"	"	"
101	—		"	"	"	"
102	—	—CH ₂ CH ₂ NHCH ₃ · HCl	"	"	"	"
103	—	—CH ₂ CH ₂ -N	"	"	"	"

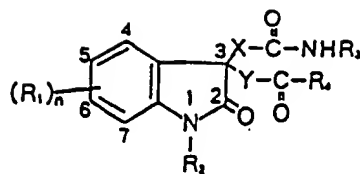


表 A - 5

実施例番号	(R ₁) _n	R ₂	X	R ₃	Y	R ₄
104	—	—CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	NH		CH ₂	—NH——CH ₃
105	—	—CH ₂ CH(SCH ₃) ₂	"	"	"	"
106	—	—CH ₂ CH(SC ₂ H ₅) ₂	"	"	"	"
107	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	"	"	"	OC ₂ H ₅
108	—	"	"	"	"	OH
109	—	"	"	"	"	
110	—	"	"	"	"	—NH——COOCH ₃
111	—	"	"	"	"	—NH——CH ₃
112	—	"	"	"	"	—NH——CH ₃
113	—	"	"	"	"	—NHC ₃ H _{7-n}
114	—	"	"	"	"	—NH——Cl
115	—	"	"	"	"	—NH——OCH ₃
116	—	"	"	"	"	—NH(CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₅
117	—	"	"	"	"	—NHOCH ₃
118	—	"	"	"	"	—NH——CH ₂ COOCH ₃
119	—	"	"	"	"	—NHCH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂
120	—	"	"	"	"	—NH——C ₄ H ₉
121	—	"	"	"	"	—NH——NO ₂
122	—	"	"	"	"	—NH——CH ₃
123	—	"	"	"	"	—NH——Cl

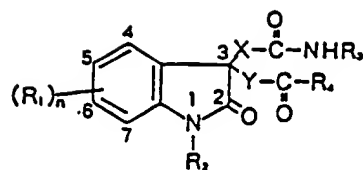


表 A - 6

实施例番号	(R ₁) _n	R ₂	X	R ₃	Y	R ₄
124	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	NH		CH ₂	—NH—
125	—	"	"	"	"	—NH—
126	—	"	"	"	"	—NHCH ₂ —
127	—	"	"	"	"	—NH—
128	—	"	"	"	"	—NH—
129	—	"	"	"	"	—NH—
130	—	"	"	"	"	—NH—
131	—	"	"	"	"	—NH—
132	—	"	"	"	"	—NH—
133	—	"	"	"	"	—NH—
134	—	"	"	"	"	—NH—
135	—	"	"	"	"	—NH—
136	—	"	"	"	"	—NH—
137	—	"	"	"	"	—NH—
138	—	"	"	"	"	—NH—
139	—	"	"	"	"	—NH—
140	—	"	"	"	"	—NH—
141	—	"	"	"	"	—NH—
142	—	"	"	"	"	—NH—
143	—	"	"	"	"	—NH—

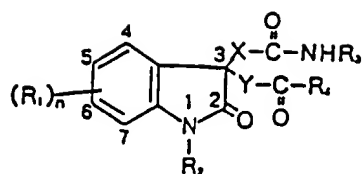


表 A - 7

实施例番号	(R ₁) _n	R ₂	X	R ₃	Y	R ₄
144	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	NH		CH ₂	—NH—
145	—	"	"	"	"	—NH—
146	—	"	"		"	—OC ₂ H ₅
147	—	"	"	"	"	—OH
148	—	"	"	"	"	—NH—
149	—	"	"	"	"	—NH—
150	—	"	"	"	"	—NH—
151	—	"	"	"	"	—NH—
152	—	"	"	"	"	—NH—
153	—	"	"	"	"	—NH—
154	—	"	"	"	"	—NH—
155	—	"	"	"	"	—NHC ₂ H ₅
156	—	"	"	"	"	—NH—
157	—	"	"	"	"	—NH—
158	—	"	"	"	"	—NH—
159	—	—CH ₂ CHO	"	"	"	—NH—
160	—	—CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	"	"	"	"
161	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	"		"	—NH—
162	—	"	"	"	"	—NH—
163	—	"	"	"	"	—NH—

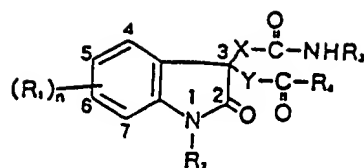


表 A - 8

实施例番号	(R ₁) _n	R ₂	X	R ₃	Y	R ₄
164	—	—CH ₂ CH (OC ₂ H ₅) ₂	NH		CH ₂	—NH——CH ₂ COOH
165	—	"	CH ₂	"	NH	—NH——COOH
166	—	"	"	"	"	—NH——NH ₂
167	—	"	"	"	"	—NH——N(CH ₃) ₂
168	—	"	NH		CH ₂	—NH——Cl
169	—	"	"		"	"
170	—	"	"		"	—NH——F
171	—	"	"		"	—O—(L-Menthyl)
172	—	"	"	"	"	"
173	—	"	"		"	—O—(D-Menthyl)
174	—	"	"		"	—NH——CH ₃
175	—	"	"	"	"	"
176	—	"	"	"	"	—NH——I
177	—	"	"	"	"	—OCH ₂ CH ₂ Br
178	—	"	"	"	"	—OCH ₂ CH ₂ I
179	—	"	"	"	"	—NH——CH ₃
180	—	"	"	"	"	—NH——N(CH ₃) ₂
181	—	"	"	"	"	—NH——OCH ₃
182	—	"	"	"	"	—NH——CH ₃
183	—	"	"	"	"	—NH——N(CH ₃) ₂

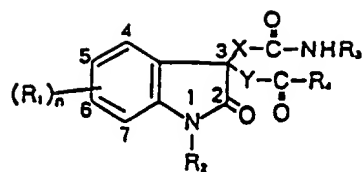


表 A - 9

实施例番号	(R ₁) _n	R ₃	X	R ₄	Y	R ₄
184	—	—CH ₂ CH (OC ₂ H ₅) ₂	NH		CH ₂	—NH——OCH ₃
185	—	"	"		"	—O—(L-Menthyl)
186	—	"	"	"	"	"
187	—	"	"	"	"	—O—(D-Menthyl)
188	—	"	"	"	"	—NH——CH ₃
189	—	"	"	"	"	"
190	—	"	"	"	"	—NH——CH ₃
191	—	"	"	"	"	—NH——N(CH ₃) ₂
192	—	"	"	"	"	—NH——CH ₃
193	—	"	"	"	"	—NH——N(CH ₃) ₂
194	—	"	"	"	"	"
196	—	"	"		"	—OCH ₂ ——Br
197	—	"	"	"	"	—O—
198	—	—CH ₂ CHO	"	"	"	—NH——CH ₃
199	—	"	"	"	"	—OH
200	—	"	"	"	"	—O—(L-Menthyl)
201	—	—CH ₂ CH=NOH	"	"	"	—ONH——CH ₃

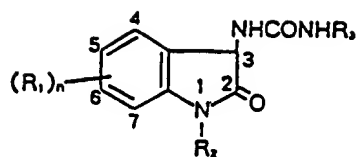
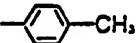


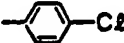
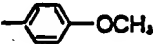


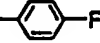

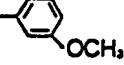


表 B - 1

実施例番号	(R ₁) _n	R ₂	R ₃
28	—	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	— 
29	—	—CH ₂ — 	—
30	—	— 	—
31	5-CH ₃	—CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	—
32	5-Br	—	—
33	—	—	— 
34	—	—	— 
35	—	—	— 
36	—	—	— 
37	—	—	— 
38	—	—	— 
39	—	—	— 
40	—	—	—C ₂ H ₅

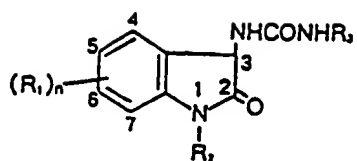


表 B-2

実施例番号	(R ₁) _n	R ₂	R ₃
41	—	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	
42	—	"	
43	5-F	"	
44	5-OCH ₃	"	"
45	—	"	
46	—	"	
47	—	"	
48	—	"	
49	—	"	
50	—	"	
51	—	"	
52	—	"	
195	—	"	

表 C

化合物 (実施例番号)	ガストリンレセプター 結合試験 (試験例 1) IC ₅₀ (nM)	胃酸分泌抑制率 (%) (試験例 2) 10mg/kg id
10	2.5	59
14	2.2	49
71	1.1	48
79	1.9	47
81	1.6	59
82	6.2	56
84	3.4	68
85	1.2	72
89	5.8	65
92	4.3	57
94	3.5	70
111	5.1	69
114	2.4	56
122	2.9	62
124	5.3	54
125	2.5	54
129	3.6	71
130	4.9	71
131	23	65
132	8.9	52
138	2.2	69

表 c の続き

化合物 (実施例番号)	ガストリンレセプター 結合試験 (試験例 1) IC ₅₀ (nM)	胃酸分泌抑制率 (%) (試験例 2) 10mg/kg id
143	1.5	64
148	1.1	63
149	0.93	69
151	2.9	62
152	2.1	64
154	1.0	59
156	6.5	69
158	1.4	66
168	2.6	61
169	1.9	52
170	5.1	63
174	0.54	70
179	1.6	63
180	4.6	73
181	2.2	69
188	0.35	76 (3mg/kg)
190	0.68	70
191	5.5	78

表 D

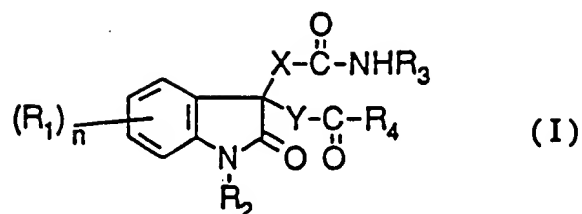
化合物 (実施例 番号)	CCK-B レセプター 結合試験 (試験例 3) IC ₅₀ (nM)	化合物 (実施例 番号)	CCK-B レセプター 結合試験 (試験例 3) IC ₅₀ (nM)
62	1.2	129	0.39
65	0.76	130	2.3
66	0.76	180	0.36
71	1.2	92	0.90
174	0.42	143	1.9
7	0.07	181	0.78
111	0.35	156	2.8
114	0.64	191	0.45
138	0.50	158	0.56
179	0.14	190	0.10
122	0.18		

産業上の利用可能性

- 本発明の化合物は、CCK-A受容体拮抗作用に起因する副作用なしに、ガストリン受容体を選択的な拮抗作用を有し、消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の治療及び予防、あるいは胃腸起源の
- 5 新生物の治療に有効であり、また、CCK-B受容体を選択的な拮抗作用を有し、食欲調節系のCCK関連障害の治療、オピエート及び非オピエートを介する鎮痛の増強・持続の延長さらには麻酔または痛覚の消失、不安及び恐慌性を含む精神病症状の予防、あるいは治療に有効である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



- (式中、 R_1 はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基、アシル基、カルボキシ基、メルカプト基、置換基を有していてもよいアミノ基を示し、 R_2 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよい低級アルキニル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R_3 は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R_4 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ を示し、 R_5 、 R_6 、 R_7 は同一でも異なってもよくそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基を示し、または、 R_6 、 R_7 は一緒になって $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_lNR_8$ 、 $(CH_2)_k-$ を(式中 k 、 l 、 m はそれぞれ1から8の整数を示す)示してもよく、 R_8 は水素原子または低級アルキル基を示し、 X 、 Y は同一でも異なってもよく、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を示し、 n は0から4の整数を示す。)で表される化合物またはその塩。

2. 一般式 (I) において、 R_1 がハロゲン原子または、低級アルキル基また

は、低級アルコキシ基または、ニトロ基であり、 R_2 が水素原子または、置換基を有していてもよい低級アルキル基または、置換基を有していてもよい低級アルケニル基または、置換基を有していてもよいアリール基であり、 R_3 が置換基を有していてもよい低級アルキル基または、置換基を有していてもよいシクロアルキル基または、置換基を有していてもよいアリール基であり、 R_4 が置換基を有していてもよい低級アルキル基または、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、または、 $-OR_5$ または、 $-NR_6R_7$ を示し、 R_5 、 R_6 、 R_7 は同一でも異なってもよくそれぞれ水素原子または、置換基を有していてもよい低級アルケニル基または、置換基を有していてもよいアリール基または、置換基を有していてもよい複素環基または、低級アルコキシ基または、置換基を有していてもよいアミノ基であり、また、 R_6 、 R_7 は一緒になって $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_lNR_8(CH_2)_k-$ を（式中 k 、 l 、 m はそれぞれ1から8の整数を示す）示してもよく、 R_8 は水素原子または低級アルキル基を示す。 X は、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を示し、 Y は、 $-CH_2-$ または、 $-NH-$ を示し、 n は0または1である請求項1記載の化合物またはその塩。

3. 一般式(I)において、 R_1 がハロゲン原子または、低級アルキル基または、低級アルコキシ基または、ニトロ基であり、 R_2 が水素原子または、置換基を有していてもよい低級アルキル基または、置換基を有していてもよい低級アルケニル基または、置換基を有していてもよいアリール基であり、 R_3 が置換基を有していてもよい低級アルキル基または、置換基を有していてもよいシクロアルキル基または、置換基を有していてもよいアリール基であり、 R_4 が置換基を有していてもよい低級アルキル基または、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、または、 $-OR_5$ または、 $-NR_6R_7$ を示し、 R_5 が、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基または置換基を有していてもよいアミノ基を示し； R_6 、 R_7 が、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基

を有していてもよい複素環基または低級アルコキシ基を示す請求項2記載の化合物またはその塩。

4. 一般式(I)において、 R_1 がメチル基、 R_2 が置換基を有していてもよい低級アルキル基、 R_3 が置換基を有していてもよいアリール基、 R_4 が $-NR_6R_7$ であって、 R_6 、 R_7 は同一でも異なってもよくそれぞれ水素原子または、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基であり、 X 、 Y は同一でも異なってもよく、 $-CH_2-$ または、 $-NH-$ を示し、 n が0または1であることを特徴とする請求項1記載の化合物、またはその塩。

5. 一般式(I)において、 R_2 が同一炭素上に2つのアルコキシ基または
10 $O-Z-O$ -基(Z は置換基を有していてもよい低級アルキレン基を示す)を有していてもよい低級アルキル基、低級アルキルエステル基を有していてもよい低級アルキル基、複素環を有していてもよい低級アルキル基、 R_3 が低級アルキル基を有していてもよいアリール基または低級アルコキシ基を有していてもよいアリール基、 R_4 が $-NR_6R_7$ であって、 R_6 、 R_7 は同一でも異なってもよく
15 それぞれ水素原子または、低級アルキル基を有していてもよいアリール基、低級アルコキシ基を有していてもよいアリール基、水酸基を有していてもよいアリール基であり、 X 、 Y は同一でも異なってもよく、 $-CH_2-$ または、 $-NH-$ を示し、 n が0であることを特徴とする請求項1記載の化合物、またはその塩。

6. 一般式(I)において、 R_2 が同一炭素上に2つのアルコキシ基または
20 $O-Z-O$ -基(Z は置換基を有していてもよい低級アルキレン基を示す)を有する低級アルキル基、 R_3 が低級アルキル基を有していてもよいフェニル基または低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル基、 R_4 が $-NR_6R_7$ であって、 R_6 は水素原子、 R_7 は低級アルキル基を有していてもよいフェニル基、低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル基、水酸基を有していてもよいフェニル基
25 であり、 X が $-NH-$ 、 Y が $-CH_2-$ 、 n が0であることを特徴とする請求項1記載の化合物、またはその塩。

7. 一般式(I)において、 R_2 が一般式(III)



(式中 R_{10} , R_{11} は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す) または一般式 (IV)



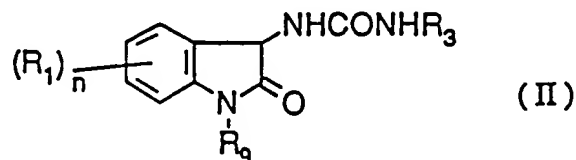
(式中 Z は置換基を有していてもよい低級アルキレン基を示す) であることを特徴とする請求項5記載の化合物、またはその塩。

- 5 8. 一般式 (I) において、 R_2 が2, 2-ジエトキシエチル基、 R_3 が4-メチルフェニル基、 R_4 が $-\text{NR}_6\text{R}_7$ であって、 R_6 は水素原子、 R_7 は4-メチルフェニル基であり、 X が $-\text{NH}-$ 、 Y が $-\text{CH}_2-$ 、 n が0であることを特徴とする請求項1記載の化合物、またはその塩。

9. 一般式 (I) において、 R_2 が2, 2-ジエトキシエチル基、 R_3 が4-メチルフェニル基、 R_4 が $-\text{NR}_6\text{R}_7$ であって、 R_6 は水素原子、 R_7 は4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル基であり、 X が $-\text{NH}-$ 、 Y が $-\text{CH}_2-$ 、 n が0であることを特徴とする請求項1記載の化合物、またはその塩。
- 10

10. 請求項1-9のいずれかに記載の化合物の光学活性体、またはその塩。

11. 一般式 (II)

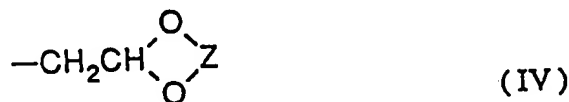


- 15 (式中、 R_1 はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニ

トロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基、アシル基、カルボキシル基、メルカプト基、置換基を有していてもよいアミノ基を示し、 R_9 は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基を示し、 n は0から4の整数を示し、 R_9 は一般式(Ⅲ)

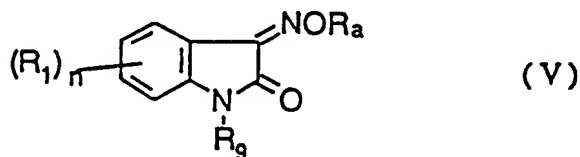


(式中R₁₀, R₁₁は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す) または一般式(IV)



(式中Zは置換基を有していてもよい低級アルキレン基を示す)を示す。)で表される化合物、またはその塩。

10 12. 一般式 (V)



(式中、R₁はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基、アシル基、カルボキシ基、メルカプト基、置換基を有していてもよいアミノ基を示し、R₂は一般式

(Ⅲ)



(式中 R_{10} , R_{11} は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す) または一般式 (IV)



(式中 Z は置換基を有していてもよい低級アルキレン基を示す) を示し、 n は0から4の整数を示し、 R_1 は低級アルキル基またはアラルキル基を示す。) で表される化合物、またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00235

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D209/34, C07D401/06, C07D403/06//A61K41/40,
A61K31/44, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D209/34, C07D401/06, C07D403/06//A61K31/40,
A61K31/44, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim N .
A	JP, A, 63-238069 (Merck & Co., Inc.), October 4, 1988 (04. 10. 88) & EP, A, 284256	1-10
A	JP, A, 5-1045 (Merck & Co., Inc.), February 8, 1993 (08. 02. 93) & EP, A, 486271 & US, A, 5206238	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 12, 1994 (12. 04. 94)

Date of mailing of the international search report

May 10, 1994 (10. 05. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07D209/34, C07D401/06, C07D403/06// A61K31/40, A61K31/44, A61K31/505		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07D209/34, C07D401/06, C07D403/06// A61K31/40, A61K31/44, A61K31/505		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-238069 (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 4. 10月. 1988 (04. 10. 88) & EP, A, 284256	1-10
A	JP, A, 5-1045 (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 8. 2月. 1993 (08. 02. 93) & EP, A, 486271 & US, A, 5206238	1-10
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
12. 04. 94	10. 05. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐伯 とも子	4 C 9 2 8 4
	電話番号 03-3581-1101 内線	3453